



farmacotecnia

Grupo de trabajo Farmacotecnia de la **sefh**



MANUAL DE FARMACOTECCNIA



© 2023. SEFH. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA
ISBN: 978-84-09-50880-8

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de los Autores y/o de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación con el objeto de asegurar su veracidad, los Autores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y sus asociados no se responsabilizarán de la actualización continuada de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error expresado en esta publicación. Tampoco se responsabilizarán de los posibles perjuicios y/o daños que se pudieran ocasionar a individuos o instituciones que pudieran ser consecuencia de la utilización de la información, métodos, productos, instrucciones e ideas que se proporcionen en esta publicación. Dado el rápido progreso con el que avanzan las ciencias médicas, los Autores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y sus asociados recomiendan que se realicen las comprobaciones oportunas al margen de los diagnósticos y dosificaciones que se indican en esta publicación. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica el respaldo o patrocinio del mismo.



Calle de Serrano, 40 - 2º Dcha
28001 - Madrid. España
Telf: 915 71 44 87

sefh@sefh.es
www.sefh.es



farmacotecnia

Grupo de trabajo Farmacotecnia de la **sefh**



MANUAL DE FARMACOTECCNIA





farmacotecnia

Grupo de trabajo Farmacotecnia de la **sefh**



ÍNDICE



Sociedad Española
de Farmacia Hospitalaria



Fundación Española
de Farmacia Hospitalaria



- 1** ● **NORMATIVA LEGAL Y GUÍAS DE BUENAS PRÁCTICAS DE ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS EN LOS SERVICIOS DE FARMACIA HOSPITALARIA**
PÁG. 8
Ana María Martín de Rosales Cabrera
Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón. Madrid
- 2** ● **MATERIAS PRIMAS EN LA ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS**
PÁG. 24
Raquel Fuentes Irigoyen
Hospital Central de la Cruz Roja. Madrid
- 3** ● **PLANIFICACIÓN DEL ÁREA DE FARMACOTECNIA EN UN SERVICIO DE FARMACIA. INSTALACIONES**
PÁG. 48
José María Alonso Herreros
Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor. Murcia
- 4** ● **PREPARACIONES ORALES LIQUIDAS PARA PACIENTES PEDIATRICOS O CON PROBLEMAS DE DEGLUCION**
PÁG. 64
Carmen Cañete Ramirez
Hospital Materno infantil de Vall d'Hebron. Barcelona
- 5** ● **PREPARACIONES ORALES SÓLIDAS Y FRACCIONAMIENTO DE MEDICAMENTOS**
PÁG. 88
Sagrario Pernía López
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid
- 6** ● **PREPARACIONES NO ESTÉRILES TÓPICAS**
PÁG. 106
Catalina Perelló Alomar
Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca
- 7** ● **FORMULACIÓN MAGISTRAL EN EL TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS**
PÁG. 136
Virginia Puebla García
Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid
- 8** ● **LA FORMULACION MAGISTRAL ANTE LAS ENFERMEDADES MINORITARIAS Y LOS PROBLEMAS DE SUMINISTRO DE MEDICAMENTOS**
PÁG. 158
Marta García Palomo
Hospital Universitario de Toledo
- 9** ● **FUNDAMENTOS BÁSICOS PARA LA PREPARACIÓN DE MEZCLAS PARENTERALES Y PREPARACIONES ESTÉRILES EN UN SERVICIO DE FARMACIA HOSPITALARIA**
PÁG. 186
Carmela Dávila Pousa
Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra
- 10** ● **PREPARACIONES ESTÉRILES PARA OFTALMOLOGÍA**
PÁG. 218
Silvia Berisa Prado
Clínica Universidad de Navarra. Pamplona
- 11** ● **MEZCLAS PARENTERALES PARA DISPOSITIVOS DE PERFUSIÓN: ELASTÓMEROS Y CASSETTES. SELLADO ANTIBIÓTICO DE CATÉTERES**
PÁG. 236
Begoña Feal Cortizas
Hospital Universitario da Coruña
- 12** ● **CONTROL MICROBIOLÓGICO EN LAS PREPARACIONES ESTÉRILES**
PÁG. 262
Ana C. Riestra Ayora
Fundación Okologikoa. San Sebastian
- 13** ● **DISEÑO Y DESARROLLO DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD FÍSICO-QUÍMICA Y MICROBIOLÓGICA DE LOS MEDICAMENTOS ELABORADOS EN LOS SERVICIOS DE FARMACIA HOSPITALARIA**
PÁG. 278
Vicente Merino Bohorquez
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla
- 14** ● **SEGURIDAD EN LA ELABORACIÓN DE PREPARACIONES ESTÉRILES. ESTANDARIZACIÓN, INFORMATIZACIÓN, AUTOMATIZACIÓN Y OTROS CONTROLES DE CALIDAD**
PÁG. 306
Carmen López Cabezas
Hospital Clínic. Barcelona
- 15** ● **MANIPULACIÓN DE MEDICAMENTOS PELIGROSOS NO ESTÉRILES**
PÁG. 324
María Pilar Flox Benítez
Hospital Universitario Santa Cristina
- 16** ● **ACONDICIONAMIENTO Y REENVASADO DE MEDICAMENTOS**
PÁG. 342
Beatriz Ramos Martínez
Hospital Universitario de la Princesa
- 17** ● **PRUEBAS CUTÁNEAS PARA EL DIAGNÓSTICO EN ALERGOLOGÍA**
PÁG. 372
Nieves Vila Clérigues
Hospital Universitario y Politécnico de La Fe. Valencia
- 18** ● **GESTIÓN EFICIENTE DE LA INFORMACIÓN: RECURSOS ELECTRÓNICOS Y FUENTES DE INFORMACIÓN EN LA UNIDAD DE FARMACOTECNIA**
PÁG. 394
Berta Montero Pastor
Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid



farmacotecnia

Grupo de trabajo Farmacotecnia de la **sefh**



ÍNDICE DE AUTORES





COORDINADORA

- **Carmela Dávila Pousa**
Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra

AUTORES

- **José María Alonso Herreros**
Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor.
Murcia
- **Silvia Berisa Prado**
Clínica Universidad de Navarra. Pamplona
- **Carmen Cañete Ramirez**
Hospital Materno infantil de Vall d'Hebron. Barcelona
- **Carmela Dávila Pousa**
Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra
- **Begoña Feal Cortizas**
Hospital Universitario da Coruña
- **María Pilar Flox Benítez**
Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid
- **Raquel Fuentes Irigoyen**
Hospital Central de la Cruz Roja. Madrid
- **Marta García Palomo**
Hospital Universitario de Toledo
- **Carmen López Cabezas**
Hospital Clínic. Barcelona
- **Ana María Martín de Rosales Cabrera**
Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón (Madrid)
- **Vicente Merino Bohorquez**
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla
- **Berta Montero Pastor**
Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid
- **Catalina Perelló Alomar**
Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca
- **Sagrario Pernía López**
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid
- **Virginia Puebla García**
Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid
- **Beatriz Ramos Martínez**
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid
- **Ana Cristina Riestra Ayora**
Onkologikoa, Instituto Oncológico de Kutxa. San Sebastián
- **Nieves Vila Clérigues**
Hospital Universitario y Politécnico de La Fe. Valencia



farmacotecnia

Grupo de trabajo Farmacotecnia de la sefh

1

NORMATIVA LEGAL Y GUÍAS DE BUENAS PRÁCTICAS DE ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS EN LOS SERVICIOS DE FARMACIA HOSPITALARIA



Ana María Martín de Rosales Cabrera

Hospital Universitario Fundación Alcorcón.
Alcorcón. Madrid



- 1 INTRODUCCIÓN

- 2 MARCO LEGAL DEL MEDICAMENTO Y ÁMBITO DE LA ELABORACIÓN A NIVEL NACIONAL EN LA LEY DEL MEDICAMENTO

- 3 REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA

- 4 NORMAS DE CORRECTA ELABORACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE FÓRMULAS MAGISTRALES Y PREPARADOS OFICINALES RD 175/2001

- 5 RESOLUTION CM/RESAP (2011)1 ON QUALITY AND SAFETY ASSURANCE REQUIREMENTS FOR MEDICINAL PRODUCTS PREPARED IN PHARMACIES FOR THE SPECIAL NEEDS OF PATIENTS

- 6 PIC/S GUIDE TO GOOD PRACTICES FOR THE PREPARATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN HEALTHCARE ESTABLISHMENTS (2014)

- 7 REAL DECRETO LEY 16/2012, DE MEDIDAS PARA GARANTIZAR LA SOSTENIBILIDAD DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD Y MEJORAR LA CALIDAD Y SEGURIDAD DE SUS PRESTACIONES

- 8 GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS EN SERVICIOS DE FARMACIA HOSPITALARIA (2014)

- 9 RESOLUTION CM/RES(2016)2 SOBRE BUENAS PRÁCTICAS DE RECONSTITUCIÓN DE MEDICAMENTOS PARA USO PARENTERAL EN LOS ESTABLECIMIENTOS SANITARIOS

- 10 PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS EN INDICACIONES NO AUTORIZADAS

- 11 BIBLIOGRAFÍA

1 INTRODUCCIÓN

Los servicios de Farmacia Hospitalaria dentro del sistema sanitario son un elemento estratégico dentro de la institución hospitalaria que realiza su actividad asistencial basada en tres pilares fundamentales: la Farmacotecnia y preparación de medicamentos, la logística farmacéutica y la farmacoterapéutica. La Farmacotecnia y preparación de medicamentos es de las más complejas y de mayor responsabilidad del farmacéutico de hospital porque engloba la elaboración y preparación de fórmulas magistrales, la preparación de medicamentos estériles como mezclas parenterales, quimioterapia, nutriciones además del reenvasado de medicamentos, fraccionamiento, etc.

Los medicamentos fabricados industrialmente y comercializados en nuestro sistema sanitario requieren una autorización de comercialización previa emitida por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios o emitida de conformidad con lo dispuesto en las normas europeas. Esto garantiza que los medicamentos han sido evaluados por una autoridad competente y que se han fabricado o han sido importados por fabricantes autorizados cuyas actividades están sometidas a inspecciones periódicas por las autoridades competentes. De este modo, se garantiza que los medicamentos de uso humano elaborados industrialmente cumplen las garantías de calidad, seguridad eficacia y con su correcta identificación e información al paciente.

Las presentaciones disponibles de estos medicamentos no siempre se encuentran listas para administrar o en el modo requerido para cubrir las necesidades especiales de los pacientes. En consecuencia, se debe recurrir a la preparación de medicamentos, adaptados a la situación clínica del paciente y en tal forma que puedan ser administrados en las dosis precisas y durante un periodo de tiempo determinado según los requerimientos individuales.

La *formulación magistral* establecida en la legislación se identifica como la preparación individualizada de un medicamento a partir de principios activos autorizados siguiendo las normas de correcta elaboración y es una herramienta fundamental de provisión farmacoterapéutica para el paciente. Pero la realidad sanitaria actual indica que la actividad de elaboración en los centros sanitarios necesitaba complementarse por eso se engloba el término *preparación de medicamentos*.

La *preparación de medicamentos* en los centros sanitarios incluye todas aquellas operaciones necesarias para adaptarlos para su administración al paciente, tales como la individualización de la dosis, la reconstitución, dilución, identificación y acondicionamiento final. Esta preparación debe realizarse siguiendo los criterios de calidad y seguridad necesarios para que el producto final permita alcanzar el objetivo terapéutico, adaptándose a las necesidades del paciente sin causarle daños, cumpliendo las guías de buenas prácticas de preparación de medicamentos. Este proceso exige personal capacitado, instalaciones adecuadas y una normativa adaptada que permita dar así respuesta a la necesidad de establecer unos requisitos que garanticen la calidad de los medicamentos preparados en los hospitales y la seguridad de los pacientes.

A lo largo de los últimos 30 años se han publicado distintas normativas relacionadas con la preparación de medicamentos que conviven actualmente: RD de formulación magistral, normativa europea de calidad en las preparaciones estériles y no estériles, ordenaciones de cada comunidad autónoma, la guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en farmacia hospitalaria, etc. El farmacéutico de hospital debe conocer este marco para tener una

base legal de respaldo en la actividad de preparación de medicamentos. Lo cierto es que estas leyes no están coordinadas y hay que aplicarlas desde una perspectiva práctica adaptándola a la actividad de cada servicio de farmacia hospitalaria. En la actualidad se está avanzando desde las agencias nacionales e internacionales en colaboración con las sociedades científicas de farmacia hospitalaria para tener una regulación más específica y completa.

2 MARCO LEGAL DEL MEDICAMENTO Y ÁMBITO DE LA ELABORACIÓN A NIVEL NACIONAL EN LA LEY DE GARANTÍAS Y USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO

La formulación magistral y los preparados oficinales están recogidos como medicamentos legalmente reconocidos, dentro de la *Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio como texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*. («BOE» núm. 177, de 25 de julio de 2015)¹. En su Artículo 2 define que a los efectos de esta ley se entenderá por:

- «Fórmula magistral»: El medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por un farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de los principios activos que incluye, según las normas de correcta elaboración y control de calidad establecidas al efecto, dispensado en oficina de farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario en los términos previstos en el artículo 42.5.
- «Preparado oficial»: Aquel medicamento elaborado según las normas de correcta elaboración y control de calidad establecidas al efecto y garantizado por un farmacéutico o bajo su dirección, dispensado en oficina de farmacia o servicio farmacéutico, enumerado y descrito por el Formulario Nacional, destinado a su entrega directa a los enfermos a los que abastece dicha farmacia o servicio farmacéutico.

De acuerdo a estas definiciones en el Artículo 42 se enumeran los **requisitos de las fórmulas magistrales**.

- a. Las fórmulas magistrales serán preparadas con sustancias de acción e indicación reconocidas legalmente en España, de acuerdo con el artículo 44.1 y según las directrices del Formulario Nacional.
- b. Las fórmulas magistrales se elaborarán en las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos legalmente establecidos que dispongan de los medios necesarios para su preparación de acuerdo con las exigencias establecidas en el Formulario Nacional. No obstante, las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos que no dispongan de los medios necesarios, excepcionalmente y sin perjuicio de lo establecido en el artículo 66.2, podrán encomendar a una entidad de las previstas en esta ley, autorizada por la Administración sanitaria competente, la realización de una o varias fases de la elaboración y/o control de fórmulas magistrales.
- c. En la preparación de fórmulas magistrales se observarán las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.

- d. Las fórmulas magistrales destinadas a los animales estarán prescritas por un veterinario y se destinarán a un animal individualizado o a un reducido número de animales de una explotación concreta que se encuentren bajo el cuidado directo de dicho facultativo. Se prepararán por un farmacéutico, o bajo su dirección, en su oficina de farmacia.
- e. Las fórmulas magistrales irán acompañadas del nombre del farmacéutico que las prepare y de la información para el paciente en etiquetado y prospecto suficiente que garantice su correcta identificación y conservación, así como su segura utilización.
- f. La formulación magistral de sustancias o medicamentos no autorizados en España se ajustará al régimen previsto en el artículo 24.

También se diferencian **los requisitos de los preparados oficinales** en el Artículo 43.

Los preparados oficinales deberán cumplir las siguientes condiciones:

- a. Estar enumerados y descritos en el Formulario Nacional.
- b. Cumplir las normas de la Real Farmacopea Española.
- c. Ser elaborados y garantizados por un farmacéutico de la oficina de farmacia o del servicio farmacéutico que los dispense.
- d. Presentarse y dispensarse necesariamente bajo principio activo o, en su defecto, bajo una denominación común o científica o la expresada en el formulario nacional y, en ningún caso, bajo marca comercial.
- e. Ir acompañados del nombre del farmacéutico que los prepare y de la información suficiente que garantice su correcta identificación y conservación, así como su segura utilización.
- f. Excepcionalmente, y sin perjuicio de lo establecido en el artículo 66.2, las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos que no dispongan de los medios necesarios podrán encomendar a una entidad legalmente autorizada para tal fin por la Administración sanitaria competente la realización de una o varias fases de la elaboración y/o control de, exclusivamente, aquellos preparados oficinales que respondan a una prescripción facultativa.

En esta ley se define el compendio de fórmulas magistrales tipificadas y estandarizadas en el ámbito nacional dentro del Artículo 44: **Formulario Nacional**.

- a. El Formulario Nacional contendrá las fórmulas magistrales tipificadas y los preparados oficinales reconocidos como medicamentos, sus categorías, indicaciones y materias primas que intervienen en su composición o preparación, así como las normas de correcta preparación y control de aquéllos.
- b. Las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos deben garantizar que disponen de acceso a la documentación correspondiente al Formulario Nacional.
- c. Queda expresamente prohibida la publicidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.

El compendio de formulaciones y preparaciones oficinales recogidas en el formulario desde el 2015 ha tenido una fase de actualización y trabajo coordinado entre la Agencia Española del Medicamento y el grupo de trabajo de expertos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria SEFH con gran experiencia en Farmacotecnia y Pediatría. En noviembre del año 2020

se ha publicado la tercera edición del Formulario Nacional que ha incluido un nuevo subapartado “*Fórmulas magistrales tipificadas pediátricas*” con el objetivo de estandarizar las formulaciones orales líquidas destinadas a la población pediátrica y facilitar la continuidad de tratamiento entre los diferentes niveles asistenciales.

En todos los casos los servicios de farmacia y oficinas de farmacia que no dispongan de estas actividades de formulación magistral podrán optar por la **Fabricación a terceros** como indica el Artículo 66 de esta ley: Excepcionalmente, y cuando así lo requiera la atención a sus pacientes, los servicios de farmacia hospitalaria y oficinas de farmacia podrán encomendar a una entidad legalmente autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la realización de alguna fase de la producción de una preparación concreta o de su control analítico.

3 REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA³

Es el compendio legal de calidad de medicamentos, código de referencia para todos los ámbitos relacionados con el medicamento. Recopila las normas específicas, redactadas en forma de monografías, que describen la calidad física, química y biológica que deben observar las sustancias medicinales y excipientes destinados a uso humano y veterinario, así como los métodos analíticos para su control. Las especificaciones definidas en las monografías constituyen exigencias mínimas de obligado cumplimiento. Toda materia prima presentada bajo una denominación científica o común de la Farmacopea en vigor debe responder a las especificaciones de la misma.

Según el art. 11.3 de la ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, es el código que establece la calidad que deben cumplir los principios activos y excipientes que entran en la composición de los medicamentos de uso humano y veterinario. Se señala además que debe incluir monografías convenientemente ordenadas y codificadas con los caracteres de las sustancias medicinales, excipientes, los métodos de ensayo y de análisis a utilizar para asegurar su calidad, los procedimientos de preparación, esterilización y acondicionamiento. Estas monografías constituyen exigencias mínimas de obligado cumplimiento.

En el ámbito de la preparación de medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria aplicar todos los métodos analíticos de control de los principios activos no es una actividad que se realice de forma habitual. La preparación de medicamentos a partir de especialidades farmacéuticas industriales legalmente comercializadas no requiere de este método analítico de identificación de los medicamentos de partida. Respecto a la formulación magistral a partir de principios activos que han sido controlados y liberados en la Unión Europea a través de proveedores recogidos en el registro unificado de empresas de sustancias activas (RUESA) de la AEMPS, es suficiente comprobar que el certificado de análisis cumple con las especificaciones del producto definidas según monografía de la Farmacopea, además de una inspección visual del principio activo como prueba visual por parte del farmacéutico que puede además incluir otros métodos de control para asegurar la correcta calidad y no deterioro de nuestras materias primas durante el periodo de validez o utilización⁴.

En caso de no disponer de certificado y liberación del lote en la Unión Europea deberán realizarse los ensayos correspondientes de conformidad para liberación del producto conforme a la edición en vigor de la Farmacopea Europea. En el caso de que ésta no incluya una monografía adecuada, serán de aplicación otras farmacopeas. De lo contrario, se deben utilizar formularios o normas profesionales que estén reconocidas por la autoridad competente. Si no hubiera normas reconocidas, se definirá una norma local basada en investigaciones locales o en literatura especializada. En este último caso, se ha de validar el método.

En las monografías de la real Farmacopea se describen los requisitos y ensayos de las distintas formas farmacéuticas con los cuales se pueden diseñar los estudios de validación galénica a realizar por el servicio de farmacia en las formulaciones magistrales elaboradas por primera vez, tal y como se describe en la Guía buenas prácticas de preparación de medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria. A su vez están descritos las características y criterios de calidad de los diferentes envases de uso farmacéutico que pueden estar en contacto directo con un medicamento y los métodos de control microbiológico utilizados en el control microbiológico final de las preparaciones estériles en lotes de más de 25 unidades de riesgo alto en los servicios de farmacia o como control extra en aquellas preparaciones que queremos incrementar el periodo de validez microbiológico.

4

NORMAS DE CORRECTA ELABORACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE FÓRMULAS MAGISTRALES Y PREPARADOS OFICINALES RD 175/2001⁵

RD 175/2011, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.

La incorporación de nuevas moléculas, el aumento de la complejidad farmacoterapéutica y el empleo de fármacos cada vez más potentes hacen necesaria que las Administraciones Sanitarias adopten las oportunas medidas para que la actividad profesional relativa a la formulación magistral y las preparaciones oficinales se ajusten, con el necesario rigor, a pautas procedimentales estrictas y fielmente reproducibles. En este sentido además del Formulario Nacional es imprescindible que se establezcan especiales condiciones para la correcta elaboración y control de determinadas fórmulas magistrales y preparados oficinales. El RD 175/2001 es la legislación básica de obligado cumplimiento en cualquier proceso de elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales. En este decreto se indica que “La elaboración de cualquier preparado sólo puede realizarla un farmacéutico o, bajo su control directo, otra persona cualificada, con la formación necesaria. Las operaciones de control (identificación, valoración, etcétera) que exigen una formación técnica particular sólo puede efectuarlas el farmacéutico o, bajo su responsabilidad, personal que posea dicha formación.”

Las normas de correcta elaboración y control de calidad describen las condiciones generales mínimas que deben reunir el personal, los locales, el utillaje, la documentación, las materias primas utilizadas y los materiales de acondicionamiento, la elaboración, el control de calidad y dispensación. En ellas se contemplan todos los aspectos que influyen directa o indirectamente en la calidad de las preparaciones que se realizan tanto en las oficinas de farmacia como en los servicios farmacéuticos. A los efectos de lo recogido en las presentes normas se entiende por:

1. Acondicionamiento. Todas las operaciones, incluido el envasado y etiquetado, a que debe someterse un producto a granel para convertirse en un producto terminado.
2. Calibración. Conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia.
3. Contaminación cruzada. Contaminación de una materia prima o de un producto con otra materia prima o producto.
4. Cuarentena. Situación de las materias primas, de los productos intermedios, a granel o terminados, y de los materiales de acondicionamiento que se encuentran aislados físicamente, o de otra forma efectiva, mientras se toma la decisión de su aprobación o rechazo.
5. Documentación de un lote. Conjunto de datos relativos al lote preparado, que constituyen la historia de su elaboración, acondicionamiento y control, que deben estar disponibles para cada lote en cualquier momento.
6. Fórmula magistral. El medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por el farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de las sustancias medicinales que incluye, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en su farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario.
7. Fórmula magistral tipificada. Es la fórmula magistral recogida en el Formulario Nacional, por razón de su frecuente uso y utilidad.
8. Local de preparación. Zona reservada a las operaciones de elaboración y de control.
9. Lote. Cantidad definida de una materia prima, de material de acondicionamiento o de un producto elaborado en un proceso o serie de procesos determinados, bajo condiciones constantes. La cualidad esencial de un lote es su homogeneidad.
10. Materia prima. Toda sustancia, activa o inactiva, empleada en la fabricación de un medicamento, ya permanezca inalterada, se modifique o desaparezca en el transcurso del proceso (Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, artículo 8. 4).
11. Material de acondicionamiento. Cualquier material empleado en el acondicionamiento de medicamentos, a excepción de los embalajes utilizados para el transporte o envío. El material de acondicionamiento se clasifica en primario o secundario según esté o no en contacto con el producto.
12. Número de lote. Combinación característica de números, letras o ambos que identifica específicamente un lote.
13. Preparación. Conjunto de operaciones, de carácter técnico, que comprenden la elaboración de la fórmula magistral o preparado oficial bajo una forma farmacéutica determinada, su control y acondicionamiento siguiendo las normas de correcta elaboración.

5

RESOLUTION CM/ResAP(2011)1 ON QUALITY AND SAFETY ASSURANCE REQUIREMENTS FOR MEDICINAL PRODUCTS PREPARED IN PHARMACIES FOR THE SPECIAL NEEDS OF PATIENTS⁶

En 2011, el Comité de Ministros del Consejo de Europa hizo pública la resolución CM/ResAP(2011)1 de requisitos para garantizar la seguridad y calidad de los medicamentos que se preparan en las farmacias para cubrir las necesidades especiales de los pacientes, cuyo principal objetivo era conseguir que no existiese una diferencia de calidad grande entre los medicamentos que se fabricaban a escala industrial, que ya cumplían con las «buenas prácticas de fabricación» (*del inglés, Good Manufacturing Practice, GMP*) y aquellos que se preparaban en los servicios de farmacia hospitalaria o se reconstituían en los hospitales. Es interesante señalar que esta resolución europea no solamente se refiere a la formulación o preparación de medicamentos de novo y mezclas innovadoras, sino que también incluye la reconstitución de medicamentos estériles, es decir, la propia preparación de los medicamentos comercializados para administrar a los los pacientes, una tarea que en la mayoría de los países se suele atribuir al personal de enfermería en las plantas. En su capítulo 9, la resolución recomienda que todos los procesos de preparación previa a la administración se centralicen en áreas controladas de los servicios de farmacia y se entreguen listos para su administración.

La limitada capacidad de los servicios de farmacia para preparar todos los medicamentos obliga a una gestión eficiente de los recursos y del tiempo para priorizar qué productos de mayor riesgo deben ser preparados en las unidades centralizadas de forma prioritaria.

La propia resolución propone un modelo de análisis de riesgo a modo de borrador que evalúa y clasifica las preparaciones en función de la forma farmacéutica y la vía de administración, la cantidad a preparar, el efecto farmacológico del principio activo, el proceso de preparación y la distribución dentro o fuera del hospital. Esta matriz clasifica las preparaciones en dos niveles de riesgo únicamente:

- Riesgo alto: preparaciones que deben realizarse siempre de forma centralizada en los servicios de farmacia cumpliendo las GMP de la industria como estándar de calidad.
- Riesgo bajo: preparaciones que pueden realizarse en los servicios de farmacia o en las unidades de hospitalización, cumpliendo como estándar de calidad las PIC/s (*del inglés, Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*) de preparación de medicamentos en establecimientos sanitarios.

Este modelo propuesto es poco reproducible en el ámbito de la práctica asistencial, pero la resolución permite la utilización de otras herramientas validadas e insta a la adaptación y modificación por parte de profesionales sanitarios expertos en el tema, en coordinación con las autoridades sanitarias de cada país, para transformar el modelo en una herramienta más precisa.

6

PIC/S GUIDE TO GOOD PRACTICES FOR THE PREPARATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN HEALTHCARE ESTABLISHMENTS, 2014⁷

Las PIC/S (*del inglés, Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*) es una organización que desarrolla y armoniza los estándares de Buena Práctica de Fabricación (*del inglés, Good Manufacturing Practice* o GMP) y los sistemas de calidad e inspección en el campo de los medicamentos fabricados industrialmente.

Entre otras guías tienen publicada una guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Establecimientos Sanitarios (última actualización año 2014). En ella se establece la definición de garantía de calidad. La garantía de calidad representa el conjunto de medidas adoptadas con el objeto de garantizar que los medicamentos son de la calidad requerida para el uso al que están destinados. La garantía de calidad debe evaluarse con regularidad para comprobar que es eficaz y adecuada.

La garantía de calidad asegura que:

- Los medicamentos se diseñan y se preparan de acuerdo con los últimos conocimientos.
- Las operaciones de producción y control se especifican claramente y se implementan según los principios de las Buenas Prácticas de Preparación.
- Los medicamentos solo se dispensan si se han preparado correctamente, se han comprobado y almacenado según procedimientos definidos y se liberan por personal competente apropiado.

Se adoptan las medidas necesarias para garantizar que los medicamentos se liberan, almacenan y manipulan de tal modo que la calidad está garantizada durante su periodo de validez y hasta la fecha de caducidad.

Contiene un anexo específico de preparación de estériles en establecimientos sanitarios y es la base sobre la que se ha desarrollado la Guía de Buenas Prácticas de preparación de medicamentos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria.

7

REAL DECRETO LEY 16/2012, DE MEDIDAS PARA GARANTIZAR LA SOSTENIBILIDAD DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD Y MEJORAR LA CALIDAD Y SEGURIDAD DE SUS PRESTACIONES⁸

A partir de la publicación de la Resolución_CM/ResAP(2011)1 la necesidad de trasposición a la normativa vigente en España sobre la preparación de medicamentos en establecimientos sanitarios, más allá de la formulación magistral era una necesidad. Fue en el año 2012 dentro de este RD de medidas para Garantizar el sistema nacional de Salud y mejorar la calidad de sus prestaciones, donde los legisladores fueron sensibles para iniciar procedimientos normativos para otorgar fundamento legal a la preparación de medicamentos.

En su artículo 7, referido a la preparación y manipulación de preparaciones de medicamentos, especifica textualmente:

1. «Con el fin de mejorar la eficacia en el uso de medicamentos en el ámbito hospitalario, las comunidades autónomas (CCAA) 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.»

8 GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS EN SERVICIOS DE FARMACIA HOSPITALARIA (2014)⁹

El equipo de trabajo formado por profesionales expertos en preparación de medicamentos de la farmacia hospitalaria, la Agencia Española de Medicamentos y el Ministerio de Sanidad y Consumo realizaron esta guía tomando como base las PIC/S de establecimientos sanitarios antes mencionada y la Resolución del consejo de Europa, pero debido a la publicación a nivel internacional de otras Guías de reconocido prestigio, se pudo añadir una perspectiva más práctica a partir de las guías de la farmacopea Americana, concretamente los capítulos USP 797¹⁰ y USP 795¹¹.

El resultado de todo ello es que en la Guía GBPP española de 2014, entre otros aspectos, se recogen y definen dos pilares fundamentales en la preparación de medicamentos que deben quedar bien interiorizados: la gestión de riesgos para la calidad y la calidad por diseño.

La «gestión de riesgos para la calidad» (QRM, por sus siglas en inglés) se define en la propia Guía GBPP como el «proceso sistemático para la valoración, control, comunicación y revisión de los riesgos para la calidad de una preparación de un medicamento a lo largo de su ciclo de vida». A este respecto, la Guía GBPP especifica que los servicios de farmacia hospitalaria y los farmacéuticos de hospital deben evaluar cuáles son los riesgos que se asocian a cada una de las preparaciones y qué nivel de garantía de calidad del sistema se debe aplicar en cada caso. Y para facilitar esta tarea se diseñaron en base a la propuesta de la resolución europea– dos modelos independientes de matriz de riesgo o modelos de decisión: uno para las preparaciones estériles, las cuales están sujetas a requisitos especiales destinados a minimizar los riesgos de contaminación, y otro para las preparaciones no estériles. Ambos modelos de matriz de riesgo permiten clasificar el riesgo en «alto», «medio» o «bajo», lo que, a su vez, permite definir qué nivel de garantía debe aplicarse para cada producto y tomar las decisiones pertinentes en cuanto a la localización y condiciones de preparación, los controles que deben realizarse, el personal que debe involucrarse, etc. En el caso de las preparaciones estériles la GBPP establece el plazo de validez microbiológico según el nivel de riesgo calculado/asignado.

Por otra parte, la «calidad por diseño» (QbD, por sus siglas en inglés) se define en la propia Guía GBPP como la «sistematización en el proceso de preparación de un medicamento que se basa en un profundo conocimiento del producto de partida, de las necesidades del paciente y del proceso de preparación». Es decir, la QbD no se consigue solamente mediante la inspección y el análisis final, sino que debe entenderse como una propiedad intrínseca del producto y del proceso de preparación.

La Guía comprende 9 capítulos y 6 anexos

Introducción

Disposiciones generales

Definiciones

CAPÍTULOS

1. Personal
2. Instalaciones y equipos
3. Documentación
4. Preparación
5. Sistemas automatizados
6. Control de calidad
7. Contratos a terceros
8. Problemas de calidad y retiradas de productos
9. Auditorías internas

ANEXOS

- Anexo 1. Matriz de riesgo para preparaciones estériles
- Anexo 2. Recomendaciones específicas para preparaciones estériles
- Anexo 3. Matriz de riesgos para preparaciones no estériles
- Anexo 4. Recomendaciones específicas para preparaciones no estériles
- Anexo 5. Recomendaciones específicas para la formación del personal
- Anexo 6. Recomendaciones específicas para preparaciones estériles en las unidades de enfermería

Los medicamentos estériles por su especial riesgo fisicoquímico, microbiológico y el efecto terapéutico, posibles efectos adversos y seguridad en los pacientes requieren de una normativa exigente y específica que en España no estaba contemplada en el marco legislativo de formulación magistral. En los capítulos de la GBPP se transcriben las exigencias en materia de instalaciones, control de calidad ambiental y microbiológico de las zonas de preparación, documentación, formación, control de producto final microbiológico todo ello relacionado con la zona de preparación en los servicios de farmacia. La manipulación de los medicamentos, previa a su administración, que se realiza en las unidades de hospitalización debe de circuns-

cribirse exclusivamente a aquellos procesos descritos en la ficha técnica y prospecto del medicamento. De tal modo que, cualquier otro procedimiento que pudiera plantearse debe de ser considerado un nuevo procedimiento de preparación o Farmacotecnia. Sabemos que la capacidad limitada de los servicios de farmacia para centralizar todas las preparaciones obliga a seleccionar y priorizar por eso se ha diseñado la herramienta de decisión Matriz de riesgo para preparaciones estériles en los servicios de Farmacia hospitalaria, una herramienta para las instituciones sanitarias, que ayude a discernir el riesgo de las preparaciones estériles que se realizan, aportando información sobre el plazo de validez aceptable en función de las condiciones de conservación y el lugar de fabricación. Su aplicación implica un incremento en la seguridad de este proceso, a la vez que puede ayudar a la planificación y distribución de recursos.

La GBPP es la primera versión elaborada en España para dotar a los servicios farmacéuticos hospitalarios de un conjunto de directrices de obligada observación a la hora de manipular y fraccionar medicamentos fabricados industrialmente para que sean utilizados por los pacientes atendidos en el entorno hospitalario o a los que se dispense medicación en los servicios farmacéuticos propios de la institución. La preparación de medicamentos en farmacia hospitalaria dispone en esta Guía los criterios y directrices a observar a efectos de que en cada uno de los pasos del proceso se extremen las garantías para el paciente, a la vez que se aportan un marco de orientación metodológica a profesionales e instituciones.

Como indicaba el Real Decreto Ley 16/2012, el objetivo es poner a disposición de las instituciones responsables de la asistencia sanitaria un cuerpo documental que sirva de base para la acreditación de los servicios de farmacia hospitalarios con carácter previo a la realización de procesos de manipulación, fraccionamiento y personalización de medicamentos fabricados industrialmente para ser dispensados a pacientes de hospital. La Guía no posee carácter obligatorio pues, si así lo hubiese decidido el legislador, se habría recogido en el texto legal en la forma apropiada. Dada la velocidad en el cambio del conocimiento científico, el legislador ha considerado más oportuno atribuir la competencia de su confección y actualización a un centro directivo de la Administración Central del Estado, de modo que este proceso pueda llevarse a efecto con mayor agilidad que si se siguiera un trámite normativo de nivel reglamentario.

Respecto a la situación actual de aplicación de la GBPP y la acreditación de los servicios de farmacia en la elaboración de medicamentos en las distintas Comunidades Autónomas nos encontramos con una situación no homogénea. En la mayoría de las CCAA se han instaurado grupos de trabajo para abordar la gestión de este proceso pero no en todas se ha determinado la forma final de acreditación. En Castilla La Mancha al convivir esta nueva norma con el RD 175/2001 equipararon la normativa autonómica de acreditación en los servicios de farmacia que pueden realizar formulación magistral con la GBPP. En la comunidad Valenciana se ha publicado una guía para la adaptación de las buenas prácticas en la preparación y manipulación de medicamentos en los servicios de farmacia en la Comunidad Valenciana ¹³, y el proceso de adaptación de los servicios está en marcha. En la Comunidad de Madrid, Baleares, Galicia, Cataluña de forma similar se están adaptando las normativas. En ningún caso la acreditación de los servicios se está realizando de forma unilateral por parte de las instituciones de ordenación farmacéutica y no se está interrumpiendo ni deteniendo la actividad asistencial de provisión a los pacientes siendo en muchos casos necesaria una la solicitud de acreditación por parte del propio servicio de farmacia interesado.

9 RESOLUTION CM/RES(2016)2 SOBRE BUENAS PRÁCTICAS DE RECONSTITUCIÓN DE MEDICAMENTOS PARA USO PARENTERAL EN LOS ESTABLECIMIENTOS SANITARIOS

En junio de 2016, el Comité de Ministros del Consejo Europeo dio a luz una nueva normativa, la CM/Res2016(2)¹⁴ –que en realidad es un complemento de la resolución europea CM/ResAP(2011)1–, en la que se aborda la actividad de reconstitución de medicamentos en establecimientos sanitarios, un aspecto que había quedado pendiente hasta la fecha. Esta nueva resolución se centra particularmente en las responsabilidades, los estándares de calidad y el manejo de los riesgos que puede entrañar la reconstitución de preparados, y adjudica a los servicios de farmacia hospitalaria la responsabilidad de entregar las preparaciones a planta «listas para ser administradas». Asimismo, incluye un nuevo modelo de matriz de riesgo a aplicar a los medicamentos de riesgo bajo, con el objetivo de determinar si éstos se pueden reconstituir en las unidades de enfermería o si, por el contrario, deben reconstituirse en los servicios de farmacia Hospitalaria.

10 PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS EN INDICACIONES NO AUTORIZADAS

La normativa de preparación de medicamentos y la formulación magistral deben amparar las normas de calidad en la fabricación y elaboración de medicamentos cuyas indicaciones están legalmente reconocidas y registradas. La decisión de la prescripción y utilización de otras indicaciones debe estar amparada por el RD 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. En el caso de las preparaciones de medicamentos como indica la GBPP los profesionales sanitarios (el médico prescriptor y el farmacéutico responsable de la preparación) han de asumir, de forma conjunta, a través de las comisiones y/o comités multidisciplinares la responsabilidad a la hora de decidir la conveniencia de preparar un medicamento. La evidencia y el balance beneficio riesgo de estas preparaciones debe estar registrada y seguir los mecanismos legales de aprobación, consentimiento informado, trazabilidad, farmacovigilancia que marca la ley de medicamentos en situaciones especiales dentro de los centros sanitarios autorizados para ello.

11 BIBLIOGRAFÍA

1. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.[Consultado 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2015/07/25/pdfs/BOE-A-2015-8343.pdf>
2. Publicación de la 3ª Edición del Formulario Nacional. [Consultado 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/formulario-nacional/>
3. Orden SSI/23/2015, de 15 de enero, por la que se aprueba la quinta edición de la Real Farmacopea Española y la segunda edición del Formulario Nacional. (BOE núm.18 de 21 de enero de 2015).
4. Ramos-Martínez B, Alonso-Herreros JM, Martín de Rosales AM. La importancia del control de calidad de las materias primas empleadas en formulación magistral. Farm Hosp. 2020;44(1):32-3

5. Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. [Consultado 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://boe.es/buscar/pdf/2001/BOE-A-2001-5185-consolidado.pdf>
6. Resolution CM/RESAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients.
7. PIC/S Guide to Good Manufacturing Practices of preparation of medicinal products in healthcare establishments (PIC/S PE 010-4). [Consultado 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://picscheme.org/docview/3443>
8. 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. [Consultado 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2012/04/24/pdfs/BOE-A-2012-5403.pdf>
9. Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria (GBPP). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Junio 2014. [Consultado 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.msccbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>
10. USP General chapter <797> Pharmaceutical Compounding—Sterile Preparations. Disponible en: <https://www.usp.org/>
11. USP General chapter <795> Pharmaceutical Compounding—Non-Sterile Preparations. Disponible en: <https://www.usp.org/>
12. Martín de Rosales Cabrera A. M.^a, López Cabezas C., García Salom P. Diseño de una matriz de riesgo para la valoración de los preparados estériles en los centros sanitarios. Farm Hosp. 2014 ; 38(3): 202-210.
13. Guía para la adaptación de las Buenas Prácticas en la Preparación y Manipulación de Medicamentos en los Servicios de Farmacia en la Comunidad Valenciana (Procedimientos). 2020. [Consultado 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.san.gva.es/documents/152919/6641297/Guia+Buenas+Practicas+Medicamentos+procedimientos+CORREGIDO>
14. Resolution CM/Res(2016)2 sobre buenas prácticas de reconstitución de medicamentos para uso parenteral en los establecimientos sanitarios. [Consultado 1 Marzo 2023]. Disponible en: https://search.coe.int/cm/Pages/result_details.aspx?ObjectId=090000168065c135
15. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. [Consultado 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2009/06/19/1015>



farmacotecnia

Grupo de trabajo Farmacotecnia de la **sefh**

2


MATERIAS PRIMAS EN LA ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS



Raquel Fuentes Irigoyen

Hospital Central de la Cruz Roja. Madrid



- 
- 1 INTRODUCCIÓN

 - 2 REQUERIMIENTOS DE LAS MATERIAS PRIMAS EN LA ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS
 - 2.1 Requisitos en la fabricación de materias primas

 - 2.2 Adquisición y control de materias primas

 - 2.3 Etiquetado de las materias primas

 - 2.4 Recepción de materias primas

 - 2.5 Documentación relativa a las materias primas

 - 2.6 Almacenamiento de la materias primas

 - 3 ASPECTOS PRÁCTICOS EN LA SELECCIÓN Y PESADA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

 - 4 EXCIPIENTES
 - 4.1 Características generales de los excipientes

 - 4.2 Tipos de excipientes

 - 4.3 Excipientes de declaración obligatoria

 - 4.4 Excipientes en pediatría

 - 4.5 Agua

 - 4.6 Utilización de productos "semielaborados» como excipientes

 - 5 MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS UTILIZADOS COMO MATERIAL DE PARTIDA
 - 5.1 ¿Podemos formular con medicamentos comercializados?

 - 5.2 Requerimientos de los medicamentos comercializados utilizados en formulación

 - 5.3 Aspectos prácticos en la utilización de medicamentos como material de partida

 - 6 PELIGROS PARA LA SALUD EN LA MANIPULACIÓN DE MATERIAS PRIMAS

 - 7 RESUMEN

 - 8 BIBLIOGRAFÍA

○○○○

1 INTRODUCCIÓN

El Real Decreto 175/2001 por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales (1) y el Real Decreto Legislativo 1/2015 por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (2) definen **materia prima** como *toda sustancia, activa o inactiva, empleada en la fabricación de un medicamento, ya permanezca inalterada, se modifique o desaparezca en el transcurso del proceso*. Por tanto, materias primas se consideran tanto los principios activos o sustancias medicinales (con actividad farmacológica) como los excipientes (sin actividad farmacológica) incluidos en la formulación.

La Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria (3) define **material de partida** como *cualquier sustancia o materia utilizada en la preparación de un medicamento, con exclusión de los materiales de acondicionamiento*. A los efectos de esta Guía se consideran materiales de partida no solo las materias primas propiamente dichas si no también los medicamentos comercializados que se empleen en la elaboración e igualmente en este capítulo trataremos los requerimientos de ambas fuentes.

2 REQUERIMIENTOS DE LAS MATERIAS PRIMAS EN LA ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS

Las materias primas utilizadas en la preparación de fórmulas magistrales y preparados oficinales deben ser sustancias de acción e indicación reconocidas legalmente en España (1,2). Si se utilizan sustancias que no cumplen estos requisitos, o se utilizan en indicaciones no autorizadas, se deberá hacer conforme al Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales (4). Es el caso de la utilización de materias primas como el tiosulfato que no es medicamento y por tanto no tiene acción o indicación reconocida. O el uso en pediatría de formulaciones líquidas orales con principios activos que no tienen indicación aprobada para este grupo de población en las fichas técnicas de los medicamentos que los contienen.

2.1. REQUISITOS EN LA FABRICACIÓN DE MATERIAS PRIMAS

La fabricación de principios activos utilizados como materias primas incluye la fabricación completa o parcial o la importación de dicho principio activo, así como los diversos procesos de división, acondicionamiento y presentación previos a su incorporación en un medicamento, incluidos el reacondicionamiento y reetiquetado (2,5). Por tanto, la actividad de fraccionamiento, envasado y etiquetado de sustancias medicinales que realizan algunos almacenes farmacéuticos para su distribución a servicios de farmacia, queda incluida como fabricación de principios activos y por tanto tienen que cumplir la legislación aplicable a fabricantes de principios activos (6).

Los principios activos que se utilizan en la fabricación o elaboración de medicamentos deben haber sido fabricados e importados conforme a la parte II de las Normas de Correcta

Fabricación de la Unión Europea. Así mismo los distribuidores de principios activos utilizados como materias primas deben cumplir las buenas prácticas de distribución de principios activos de la Unión Europea. (5)

Las entidades fabricantes e importadoras de principios activos no requieren de autorización como laboratorio farmacéutico, con excepción de las actividades de fabricación de principios activos estériles o de origen biológico, para las cuales se deberá disponer de la correspondiente autorización como laboratorio farmacéutico fabricante (5).

Por su parte, los laboratorios fabricantes o importadores de excipientes garantizarán que estos son aptos para su utilización en un medicamento y que se aplican las normas de correcta fabricación pertinentes (5). Las Directrices 2015/C 95/02 establecen que los fabricantes de excipientes deben hacer una evaluación formal de riesgos de sus procesos de producción a efectos de determinar las prácticas correctas de fabricación apropiadas. Para ello, en dichas directrices se recomienda clasificar a los excipientes en riesgo de adulteración de la calidad bajo, medio o alto siguiendo la guía ICHQ9 que, dependiendo de si su origen es animal, vegetal o sintético, estará determinada también por el riesgo de transmisión de ciertos contaminantes. Por ejemplo, en el caso de los excipientes de origen animal (muy poco utilizados a día de hoy) sería recomendable evaluar la posibilidad de transmisión de encefalopatía espongiforme bovina en los mismos, en los de origen vegetal, por otro lado, el riesgo de presencia de aflatoxinas o plaguicidas, o en los de origen sintético el riesgo de presencia de cantidades residuales de catalizadores o disolventes. Es recomendable, por tanto, que el farmacéutico solicite a los proveedores de excipientes la documentación relativa a los productos que fabrican para poder evaluar también el riesgo de contaminaciones cruzadas, priorizando la adquisición de dichos excipientes a proveedores exclusivos del mercado farmacéutico (7).

La Real Farmacopea Española (RFE) es el código legal que establece la calidad que deben cumplir los principios activos y excipientes que entran en la composición de los medicamentos de uso humano y veterinario (8). Está constituida por las monografías contenidas en la Farmacopea Europea del Consejo de Europa y, en casos justificados, por las monografías peculiares españolas. Para las sustancias fabricadas en países pertenecientes a la Unión Europea rige, en defecto de la Farmacopea Europea, la monografía de la farmacopea del país fabricante y, en su defecto, la de un tercer país

La RFE incluye monografías convenientemente ordenadas y codificadas con las especificaciones de identidad, pureza y riqueza de, como mínimo, los principios activos y excipientes, así como los métodos analíticos oficiales y textos generales necesarios para la correcta aplicación de las monografías. Las especificaciones definidas en las monografías constituyen **exigencias mínimas de obligado cumplimiento** (6).

Toda materia prima presentada bajo su denominación científica o común de la Farmacopea debe responder a las especificaciones de la misma (2). El subapartado 11.42 de la parte II "requisitos básicos para sustancias activas usadas como materiales de partida", de las Normas de Correcta Fabricación de medicamentos de uso humano y veterinario establece que el certificado de análisis debe enumerar cada ensayo realizado de acuerdo con las especificaciones de la Farmacopea o del cliente, incluyendo los límites de aceptación y los resultados numéricos obtenidos (si los resultados del ensayo son numéricos) (9).

El Real Decreto 824/2010 por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación (5) establece que las empresas fabricantes, importadoras o distribuidoras de principios activos deberán estar inscritas en el registro establecido a tal efecto en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), que será público. Este registro se publicó en julio de 2014 como "Registro Unificado de Empresas de Sustancias Activas (RUESA)", donde es posible localizar la relación de dichas empresas y las materias primas que suministran (10). A nivel europeo, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) tiene un registro público centralizado (EudraGMDP) con la información de las empresas autorizadas que le suministran los diferentes países miembros (11).

2.2. ADQUISICIÓN Y CONTROL DE MATERIAS PRIMAS

La adquisición de materias primas, tanto si se trata de principios activos como de excipientes, es una operación importante y un punto crítico en el proceso de preparación de los medicamentos ya que el mercado de las materias primas es muy heterogéneo y ofrece una gran diversidad de calidades, muchas de las cuales no cumplen con las especificaciones descritas en la Farmacopea.

El Real Decreto 175/2001 (1) establece que el farmacéutico responsable debe confirmar que las materias primas han sido fabricadas y manipuladas siguiendo las normas de correcta fabricación que garanticen el cumplimiento de los requisitos de pureza, identidad, riqueza y toxicidad aguda definidos.

Las posibilidades de aprovisionamiento del farmacéutico son:

1. Materias primas adquiridas a un centro autorizado (en la actualidad, esta referencia se corresponde con los fabricantes, importadores o distribuidores de materias primas registrados en RUESA o en EudraGMDP). La responsabilidad en relación con el control de conformidad de las materias primas recae en el laboratorio que hace el análisis completo de calidad del principio activo en la Unión Europea eximiendo por tanto al farmacéutico de su realización (6), quién sí deberá comprobar en el certificado de análisis que los resultados son acordes a los establecidos en la Farmacopea que se indique. El Real Decreto 175/2001 (1) indica además que, dado que la responsabilidad de la calidad de la fórmula magistral o del preparado oficial corresponde al farmacéutico preparador, se considera conveniente que éste verifique, como mínimo, la identidad de las materias primas suministradas mediante alguna prueba de identificación, además de comprobar las características organolépticas. Esta prueba de identificación puede ser sencilla como la determinación del pH, punto de fusión o solubilidad, ya que en los servicios de farmacia hospitalaria habitualmente se carece de aparataje y otros recursos para hacer pruebas más complejas.
2. Materias primas adquiridas a otras entidades. El farmacéutico responsable deberá realizar el control analítico completo de las materias primas suministradas, para verificar que cumplen con las especificaciones de Farmacopea y elaborar la ficha de control de calidad. También podrá encargar el análisis a un laboratorio debidamente acreditado (1). En cualquier caso, es importante garantizar que los métodos analí-

ticos con los que se realizan los análisis estén validados de acuerdo a lo establecido en la guía ICH Q2 sobre validación de procedimientos analíticos (para ensayos de identificación, riqueza y determinación de impurezas). En el caso de que dichos controles sean externalizados a un laboratorio debidamente acreditado, el farmacéutico debe disponer de los certificados de la validación de dichos métodos analíticos, por lo que se considera necesario que el farmacéutico se familiarice con la guía ICH Q2 (12).

En la tabla 1 se presentan ejemplos de pruebas de identificación que se pueden realizar a algunas materias primas, siguiendo los procedimientos correspondientes descritos en la RFE.

En el caso de los preparados “semielaborados” utilizados como excipientes (de los que hablaremos en el apartado 4.6.) dado que no se recogen en la RFE, los controles se harán en base los datos del boletín de análisis aportado por el proveedor. Por ejemplo, para el jarabe simple o el gel de hidroxietilcelulosa se pueden comprobar el pH o la densidad.

Tabla 1: Ejemplos de pruebas sencillas de identificación de materias primas según RFE (8)

MATERIA PRIMA (MP)	PRUEBA	RESULTADO RFE
PRINCIPIOS ACTIVOS		
Acetilsalicílico, ácido	Punto de fusión	143 °C
Captopril	pH	2-2,6
Carbamazepina	Punto de fusión	189-193 °C
Colistina sulfato	Añadir NaOH y CuSO ₄ a una disolución de MP	Color violeta
Clonidina hidrocloreuro	Solubilidad	Soluble en agua y en etanol anhidro.
Cloral hidrato	Añadir NaOH a una disolución de MP	Turbidez y olor a cloroformo al calentar
Etambutol hidrocloreuro	pH	3,7-4
Furosemida	Solubilidad	Prácticamente insoluble en agua, soluble en acetona, bastante soluble en etanol al 96 por ciento, prácticamente insoluble en cloruro de metileno. Se disuelve en disoluciones diluidas de hidróxidos alcalinos.
Gabapentina	pH	6,5-7,5
Lidocaína hidrocloreuro	Punto de fusión	74-79 °C
Propranolol hidrocloreuro	Solubilidad	Soluble en agua y en etanol al 96 por ciento.
Ranitidina hidrocloreuro	pH	4,5-6
EXCIPIENTES		
Almidón de maíz	Suspender en agua, calentar a ebullición y enfriar	Mucílago turbio y poco denso
Carmelosa sódica	Añadir CuSO ₄ a una disolución de MP	Precipitado azul de aspecto algodonoso
Hidróxido de sodio	pH	>11
Cítrico, ácido monohidrato	Añadir NaOH y CaCl ₂ a disolución de MP y calentar a ebullición	Precipitado blanco
Parafina sólida	Punto de fusión	50-61 °C
Talco	Solubilidad	Prácticamente insoluble en agua, en etanol al 96 por ciento y en disoluciones diluidas de ácidos y de hidróxidos alcalinos.

2.3. ETIQUETADO DE LAS MATERIAS PRIMAS

Las materias primas empleadas en la elaboración de medicamentos, tanto principios activos como excipientes, se consideran sustancias químicas y deben cumplir el reglamento europeo sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas químicas (Reglamento 1272/2008, CLP) (13). Esta normativa introduce en la Unión Europea un nuevo sistema para clasificar y etiquetar productos químicos que está basado en el Sistema Globalmente Armonizado de las Naciones Unidas. El CLP trata sobre los peligros de las sustancias y mezclas químicas y de cómo informar a las personas sobre los mismos. En la tabla 2 se muestran los pictogramas de peligro o atención que deben figurar en el etiquetado de los productos químicos según sus riesgos.

La industria deberá establecer los peligros de las sustancias y mezclas antes de su comercialización y clasificarlas de acuerdo a los peligros identificados. En caso de que una sustancia o mezcla sea peligrosa, deberá ser etiquetada de manera que los trabajadores y los consumidores conozcan sus efectos antes de manejarla (14).

Tabla 2: Pictogramas y sus significados según Reglamento CLP (13)

				
Explosivo o Peligro de incendio, de onda expansiva o de proyección Sólido inflamable.	Peligro de incendio si calentamiento. Líquido o vapor inflamable.	Puede provocar o agravar un incendio; comburente.	Gas a presión: peligro de explosión si calentamiento. Gas refrigerado: puede provocar quemaduras o lesiones criogénicas.	Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves.
				
Mortal o tóxico en caso de ingestión, contacto con la piel o inhalación.	Puede provocar síntomas de alergia o asma o dificultades respiratorias en caso de inhalación. Puede provocar defectos genéticos, cáncer, perjudicar la fertilidad o dañar al feto. Perjudica determinados órganos. Puede ser mortal en caso de ingestión y penetración en las vías respiratorias	Nocivo en caso de ingestión, contacto con la piel / ojos o inhalación. Puede provocar somnolencia o vértigo	Tóxico para los organismos acuáticos	

De acuerdo a estos peligros, el CLP establece unas leyendas que indican el tipo de peligro codificadas con letra “H” seguida de un número y otras leyendas sobre consejos de prudencia codificados con la letra “P” seguida de un número. Algunas de estas leyendas o equivalentes eran las frases R (para peligros) y frases S (para consejos de prudencia) que recogía la normativa nacional anterior (15). En el apartado 6 trataremos los aspectos que se deben tener en cuenta para la protección del manipulador ante los peligros para la salud que puede conllevar la exposición a las materias primas.

2.4. RECEPCIÓN DE MATERIAS PRIMAS

En la recepción de materias primas se debe verificar la integridad, el aspecto y el etiquetado de los envases. Cuando, después de esta primera verificación, las materias primas recibidas se consideren aceptables, inmediatamente deberán registrarse y ponerse «en cuaren-

tena» hasta su conformidad definitiva o rechazo. A fin de evitar toda posibilidad de confusión entre materias primas «en cuarentena» y materias primas aceptadas o rechazadas, se hará una observación en su etiquetado y el almacenaje se realizará en emplazamientos separados, claramente delimitados y rotulados. Los controles de conformidad definitivos dependerán del origen de la materia prima (ver apartado 2.2.). Una vez efectuados dichos controles, se procederá como sigue (1):

- Materias primas aceptadas: se les dará un número de registro interno, propio del servicio de farmacia, que será anotado en la etiqueta y en el registro de materias primas. El número de registro es importante para garantizar la futura trazabilidad del producto.
- Materias primas rechazadas: deberán devolverse al proveedor o eliminarse por un método adecuado a sus características de peligrosidad lo más rápidamente posible. En el ínterin, se mantendrán totalmente aparte y debidamente etiquetadas y se registrará su eliminación.

Las materias primas aceptadas se deben etiquetar identificando los siguientes datos:

- a. Nombre de la materia prima, expresada en D.O.E. o, en su defecto, en D.C.I.
- b. Número de registro interno que indicará que la materia prima ha sido controlada y aceptada y que permitirá constatar en cualquier momento, acudiendo al registro, el origen y la calidad de la materia prima considerada.
- c. Fecha de caducidad o, en su defecto, del próximo control analítico.
- d. Condiciones especiales de almacenaje, si las precisa.
- e. Cantidad y riqueza.

2.5. DOCUMENTACIÓN RELATIVA A LAS MATERIAS PRIMAS

Los documentos que debemos tener relativos a las materias primas son (1):

1. **Registro:** estará permanentemente actualizado. Deberá contener al menos los siguientes datos:
 - a. Número de registro interno.
 - b. Nombre de la materia prima, expresada en D.O.E. o, en su defecto, en D.C.I.
 - c. Proveedor.
 - d. Número de lote.
 - e. Número de control de calidad de la oficina de farmacia o servicio farmacéutico, del proveedor o de un laboratorio acreditado.
 - f. Fecha de recepción.
 - g. Cantidad y número de envases.
 - h. Fecha de caducidad o, en su defecto, del próximo control analítico.
 - i. Decisión de aceptación o rechazo, fechada y firmada por el farmacéutico.

2. **Especificaciones:** descripción detallada de las características de calidad de las materias primas, incluyendo las condiciones para su manipulación, cuando proceda. Deberá contener al menos los siguientes datos:

- a. Los requisitos que debe satisfacer la materia prima, según se establece en la Real Farmacopea Española o, en su defecto, en una farmacopea de reconocido prestigio: identificación de la materia prima, su riqueza, si procede, posibles impurezas y descripción de los procedimientos analíticos que permitan la definición de las mencionadas características.
- b. Las condiciones de conservación.
- c. Las características específicas de peligrosidad y toxicidad y las precauciones a tomar durante su manipulación.

En el caso de materias primas incluidas en la RFE será suficiente con la mención al número de monografía.

3. **Ficha de control de calidad:** deberá contener al menos los siguientes datos:

- a. Número de control interno.
- b. Nombre de la materia prima.
- c. Número de lote.
- d. Proveedor.
- e. Cantidad.
- f. Fecha de caducidad o de repetición del control analítico.
- g. Ensayos realizados, métodos de análisis y resultados obtenidos.
- h. Decisión de aceptación o rechazo, fechada y firmada por el farmacéutico.

Además de toda esta documentación, la Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en los servicios de farmacia indica que se debe disponer de procedimientos normalizados de trabajo relativos a la recepción, muestreo y aprobación de materiales de partida (y de acondicionamiento) (3). El Formulario Nacional describe entre sus procedimientos generales el de recepción, control de conformidad y almacenamiento de materias primas (16).

2.6. ALMACENAMIENTO DE LAS MATERIAS PRIMAS

Una vez aceptadas, las materias primas se deben almacenar en condiciones que aseguren su buena conservación fisicoquímica y microbiológica y la ausencia de contaminación cruzada. El farmacéutico debe velar particularmente por que haya una adecuada rotación de los productos almacenados (1).

Para la adecuada conservación de las materias primas se deberán tener en cuenta aspectos como su naturaleza y características. Por ejemplo, aquellas de naturaleza higroscópica (tienden a captar humedad del aire), delicuescente (absorben humedad y pueden llegar a licuarse) y eflorescente (pierden agua de cristalización al ser expuestas al aire) deberán almacenarse en contenedores herméticamente cerrados para evitar la pérdida o ganancia

de humedad. En general solo deben mantenerse abiertos sus envases durante el corto espacio de tiempo que duran las operaciones de pesada para evitar variaciones en el peso de las mismas y su alteración (17). Las materias primas termolábiles, como la nistatina, deberán conservarse en nevera con registro de temperatura. Las sustancias fotosensibles se conservarán en envases opacos o color topacio. Las de naturaleza inflamable, como el fenol, se conservarán en una habitación ignífuga. Los principios activos considerados estupefacientes se deberán almacenar y custodiar conforme a la legislación vigente. Y las sustancias peligrosas que puedan producir carcinogenicidad, teratogenicidad, toxicidad reproductiva, toxicidad en órganos a dosis bajas o genotoxicidad, deberán almacenarse en una zona diferenciada y estar debidamente identificadas como peligrosas.

Las monografías de la RFE suelen indicar las condiciones de conservación de cada sustancia (8).

3 ASPECTOS PRÁCTICOS EN LA SELECCIÓN Y PESADA DE PRINCIPIOS ACTIVOS

Antes de iniciar una elaboración el farmacéutico debe considerar algunos aspectos que pueden determinar la selección de la forma química del principio activo que se debe adquirir y la cantidad a pesar de la sustancia (17):

- Los principios activos son a menudo ácidos o bases débiles y tienen una limitada solubilidad en agua, por lo que es frecuente que se formulen como sales para incrementar su solubilidad acuosa, aunque las dosis en algunos casos se refieren a la sal y en otros viene expresada como cantidad de base.
- En muchos casos la forma química a utilizar depende de la forma farmacéutica y vía de administración de la formulación; así la lidocaína base se utiliza en formas semi-sólidas y la lidocaína clorhidrato en fórmulas líquidas acuosas. Si utilizamos fenobarbital sódico para fórmulas orales líquidas obtendremos una solución mientras que si seleccionamos fenobarbital la fórmula resultante será una suspensión. Se debe conocer cuándo usar la base o la sal para calcular la cantidad de principio activo necesaria para elaborar una fórmula.
- Otro de los aspectos a considerar es si el principio activo usado en una fórmula es una forma hidratada (y el grado de hidratación) o una forma anhidra, por si es necesario hacer ajustes en el cálculo de la cantidad a pesar en función de la forma disponible.
- La pureza o grado de riqueza de una materia prima es otro factor muy importante para la selección de materias primas y las operaciones de cálculo de concentración. Cuando se trata de principios activos (p.a.) sólidos el % siempre viene expresado en peso/peso, es decir g de p.a/ 100 g de producto, y aunque cabría esperar que para los principios activos en forma líquida el % se expresara siempre en peso/volumen en ocasiones también viene expresado en peso/peso: g de p.a/ 100 g de disolución, por lo que a la hora de calcular el volumen necesario para una determinada cantidad de soluto tenemos que utilizar la densidad.

Si alguno de estos factores no es tenido en cuenta o corroborado, la concentración final del principio activo puede encontrarse fuera de los rangos de concentración (90-110%) permitidos, respecto a la concentración etiquetada, para preparados elaborados, según distintas fuentes como la United States Pharmacopeia.

4 EXCIPIENTES

4.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS EXCIPIENTES

El Real Decreto Legislativo 1/2015 (2) define excipiente como *todo componente de un medicamento distinto del principio activo y del material de acondicionamiento*. Los excipientes se añaden a los principios activos o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades fisicoquímicas del medicamento y su biodisponibilidad.

Desde el punto de vista de la seguridad, las formulaciones deben ser lo más simples posible, reduciendo al máximo el número de excipientes a emplear. El excipiente ideal deberá cumplir las siguientes características (18):

- Inercia química y biológica.
- Inocuidad.
- Compatibilidad con el resto de componentes de la fórmula.
- No interferir en la valoración del principio activo.
- Buenas características organolépticas.

La elección del excipiente más adecuado se efectúa teniendo en cuenta diversos factores como la biodisponibilidad del principio activo, la compatibilidad entre principio activo y excipiente y estabilidad del principio activo (18):

- La biodisponibilidad de los principios activos depende sus características fisicoquímicas (pureza, solubilidad...), la forma farmacéutica, la vía de administración... La solubilidad del principio activo depende a su vez de diferentes factores, pero aquellos sobre los que se puede influir mediante la selección del excipiente adecuado son:
 - Polaridad: el mejor solvente será aquel cuya polaridad sea lo más parecida a la del soluto. Para sustancias hidrófilas se puede utilizar como solvente tanto agua como disolventes no acuosos pero hidrosolubles o hidromiscibles. Por el contrario, se utilizarán solventes no polares para sustancias liposolubles.
 - pH: la solubilidad de las sustancias activas puede modificarse mediante el uso de sustancias que varíen el pH, ya que la mayoría de los principios activos son bases o ácidos débiles.
- También se deben tener en cuenta los problemas de compatibilidad que pueden producirse entre principio activo y excipiente. Como ejemplos, se deben evitar la asociación de excipientes hidratados con principios activos con elevada susceptibilidad a la hidrólisis como ésteres o amidas, o de disacáridos como la lactosa o sacarosa con principios activos con algún grupo amino libre que puede reaccionar con

sus grupos aldehído o cetona (reacción de Maillard), provocando oscurecimiento de la formulación.

- En otras ocasiones, el excipiente elegido puede contribuir a la estabilidad del principio activo en la formulación protegiendo a la sustancia activa frente a reacciones de degradación como la hidrólisis, oxidación o reducción, entre otras.

4.2. TIPOS DE EXCIPIENTES

Existen diversos tipos de excipientes según su función (18):

- **Vehículos:** Posibilitan la administración de principios activos. El más utilizado es el agua. También se utilizan como vehículos los alcoholes (Ej: etanol), polialcoholes (Ej: propilenglicol, glicerol, sorbitol), polietilenglicoles (en estado líquido con pesos moleculares entre 200-600 y sólido los de pesos moleculares superiores).
- **Excipientes para posibilitar la correcta dosificación:** Con función diluyente (almidones, sacarosa, lactosa, celulosa microcristalina, talco...); absorbente (facilitan la incorporación de fluidos a su estructura interna); adsorbente (incorporan las moléculas únicamente en su superficie); aglutinante (mantienen la cohesión de partículas componentes del sólido); disgregante, lubricante o deslizante.
- **Estabilizantes:** tensioactivos y emulgentes; viscosizantes; tampones o buffers, isotonzantes, conservantes (anitímicos y antioxidantes).
- **Correctivos:** colorantes, saborizantes, edulcorantes, aromatizantes.

4.3. EXCIPIENTES DE DECLARACIÓN OBLIGATORIA

En general, los excipientes se consideran sustancias inertes. Sin embargo, como cualquier sustancia química presentan grupos funcionales que en determinadas circunstancias pueden provocar efectos indeseables, provocando el desarrollo de intolerancias, alergias, reacciones cutáneas... Los grupos de pacientes más vulnerables a la acción de los excipientes son: pacientes pediátricos (principalmente neonatos), asmáticos, alérgicos y pacientes con alteraciones en el metabolismo (18).

La Circular nº 1/2018 de la AEMPS (*Actualización de la información sobre excipientes en la información de medicamentos*) contiene la lista de excipientes de declaración obligatoria en el etiquetado y el texto que debe figurar en la ficha técnica y prospecto en función del umbral y vía de administración de cada excipiente. Por tanto, los excipientes que figuren en este listado se deberán declarar en el etiquetado de la formulación, incluyéndose, cuando proceda, la referencia al número E, y detallar la leyenda correspondiente en la hoja de información al paciente. Es importante destacar que, en el caso de medicamentos inyectables, de administración tópica u oftalmológica se deben declarar en el etiquetado todos los excipientes (no sólo los de declaración obligatoria) (19).

4.4. EXCIPIENTES EN PEDIATRÍA

Como hemos mencionado, la población pediátrica es uno de los grupos más vulnerables a la acción de los excipientes, especialmente los neonatos. La adecuada selección de excipientes en pediatría es un paso crítico debido a que algunos son aceptables en formula-

ciones para adultos y pueden no ser adecuados para su uso pediátrico. El contenido en estos excipientes habrá que valorarlos también en los medicamentos que se emplean como material de partida consultando las fichas técnicas correspondientes (20). En la tabla 1 se recogen los excipientes con consideraciones especiales en pediatría que habrá que tener en cuenta a la hora de incluir en la formulación.

Tabla 3: Excipientes con consideraciones especiales en pediatría (20-22)

Excipiente	Recomendaciones	Ingesta diaria admitida	Efectos adversos
Acido benzoico, benzoatos (conservantes)	<ul style="list-style-type: none"> No recomendado en neonatos (riesgo de kernicterus) 	5 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> Desplaza la bilirrubina de la albumina, aumenta la bilirrubinemia y el riesgo de kernicterus
Alcohol bencílico (conservante)	<ul style="list-style-type: none"> Contraindicado en neonatos (metabolismo inmaduro) Evitar en niños <3 años 	5 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> Acidosis metabólica, depresión respiratoria y del SNC en neonatos y niños <3 años
Aspartamo (edulcorante artificial)	<ul style="list-style-type: none"> Contraindicado en fenilcetonuria 	40 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> En pacientes con fenilcetonuria: daño cerebral
Etanol (solvente)	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda evitar en formulaciones pediátricas 	6 mg/kg/dosis (<6 años)	<ul style="list-style-type: none"> Depresión respiratoria y del SNC, toxicidad cardiovascular
Lactosa (diluyente)	<ul style="list-style-type: none"> Vigilar en pacientes con intolerancia a la lactosa Contraindicada en galactosemia 	ND	<ul style="list-style-type: none"> Síntomas de intolerancia a la lactosa: distensión y dolor abdominal, diarrea, deshidratación, acidosis metabólica. En pacientes con galactosemia: fallo hepático, cataratas y retraso mental.
Polisorbato 80 (humectante)	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda evitar en formulaciones pediátricas 	10 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> Síndrome E-ferol en neonatos: trombocitopenia, disfunción renal, hepatomegalia, colestasis, ascitis, hipotensión, acidosis metabólica.
Propilenglicol (solvente)	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda evitar en niños <4 años (vía metabólica limitada) 	1 mg/kg (neonatos) 50 mg/kg (<5 años) 500 mg/kg (adultos)	<ul style="list-style-type: none"> Depresión del SNC Efecto laxante debido a la elevada osmolaridad tras la administración oral
Propilparabeno (conservante)	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda evitar en neonatos 	2 mg/kg (aplicable a todas las edades, incluido neonatos)	<ul style="list-style-type: none"> Hiperbilirrubinemia en neonatos, reacciones de hipersensibilidad
Sorbitol (diluyente y edulcorante)	<ul style="list-style-type: none"> Contraindicado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (se metaboliza a fructosa) 	5 mg/kg (≤2 años) 140 mg/kg (>2 años)	<ul style="list-style-type: none"> Diarrea osmótica
Sulfitos (antioxidantes)	<ul style="list-style-type: none"> Evitar en pacientes asmáticos 	ND	<ul style="list-style-type: none"> Reacciones de hipersensibilidad y broncoespasmo
Tartrazina, quinoleína, xantina (colorantes)	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda evitar en formulaciones pediátricas 	ND	<ul style="list-style-type: none"> Reacciones de hipersensibilidad

ND: No disponible; SNC: Sistema Nervioso Central

4.5. AGUA

Mención especial merece el agua por ser el excipiente más utilizado debido a sus propiedades fisicoquímicas (excelente disolvente de sustancias iónicas y polares) y su compatibilidad fisiológica, ya que es el vehículo mejor tolerado por el organismo (18). Los tipos de agua utilizadas habitualmente en la preparación de medicamentos son:

- **Agua purificada:** Está destinada a la preparación de medicamentos cuando no es necesario que sean estériles ni estén exentos de pirógenos. Se obtiene a partir de agua potable a la que se eliminan sales minerales y sustancias volátiles por destilación, intercambio iónico, osmosis inversa o cualquier otro procedimiento adecuado. (8).
- **Agua para preparaciones inyectables (API):** Se utiliza para la preparación de medicamentos para administración parenteral. Se obtiene por destilación del agua potable o purificada, y debe ser estéril y apirógena. El límite aceptado de endotoxinas bacterianas es de 0,25 UI/ml y un recuento de microorganismos de 10 UFC por 100 mL. (8).

Tabla 4: Mínima calidad del agua para preparaciones estériles (23)

PRODUCTOS ESTÉRILES	MÍNIMA CALIDAD DE AGUA ACEPTABLE
Parenteral , soluciones hemofiltración y diálisis peritoneal	API
Oftálmica	Purificada
Soluciones de irrigación	API
Preparados nasales / óticos	Purificada
Preparaciones cutáneas	Purificada

En el caso de que el agua purificada se obtenga in situ en el laboratorio a través de equipos de ultrafiltración de agua (Ej: Millipore), es importante disponer de un procedimiento normalizado de trabajo de calibración y cualificación de ese equipo para garantizar que la calidad del agua obtenida cumple con los requisitos de la RFE. En el caso de que se compre en forma de botellas o bidones también sería conveniente realizar una verificación de su calidad, como con el resto de materias primas. En el caso del agua para preparaciones inyectables, convendría hacer algún cultivo microbiológico periódicamente para verificar la esterilidad.

4.6. UTILIZACIÓN DE PREPARADOS “SEMIELABORADOS” COMO EXCIPIENTES

Actualmente existen en el mercado preparados “semielaborados” que se utilizan como excipientes en la formulación. Estos preparados son mezclas de excipientes que sirven de base para la incorporación del principio activo y otros excipientes si fueran necesarios. Ejemplos de estos “semielaborados” son el jarabe simple, geles, bases emulsionantes...

A la hora de adquirir estos preparados, como materias primas que son, el farmacéutico debe confirmar que han sido fabricados y manipulados siguiendo las normas de correcta fabricación que garanticen el cumplimiento de los requisitos de pureza, identidad, riqueza y toxicidad aguda definidos. Dado que estas mezclas de excipientes no se recogen como monografías en las farmacopeas, el farmacéutico deberá confirmar su idoneidad y hacer alguna prueba de identificación como la determinación del pH o la densidad en base a la documentación que provea el fabricante (certificado de análisis, ficha técnica, ficha de datos de seguridad, ...), literatura científica, etc. El Formulario Nacional recoge varias “monografías de excipientes” que ofrecen unas directrices sobre la preparación y composición de algunos de estos excipientes, pero no constituyen una limitación a la hora de seleccionar los excipientes o mezclas idóneos. (1,16).

Es importante tener en cuenta que la composición de un mismo “semielaborado” (p. ej: jarabe simple) puede variar de un fabricante a otro y por tanto diferir en aspectos tan importantes como el pH, la osmolaridad o la proporción y tipo de conservantes; esta variabilidad puede afectar a la estabilidad final de la formulación. Por ello, antes de utilizar un “semielaborado” se deberá evaluar bien la ficha técnica proporcionada por el laboratorio proveedor y asegurarnos de que los estudios de estabilidad en los que vamos a basar nuestra formulación se realizan con el “semielaborado” del mismo fabricante o idéntica composición. En caso contrario y ante la falta de soporte bibliográfico con el “semielaborado” que se vaya a utilizar, deberemos asegurar la viabilidad de la formulación y hacer los estudios pertinentes para establecer el periodo de validez. En el caso de preparaciones no estériles de riesgo alto y medio se deberá hacer validación galénica. (3)

5

MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS UTILIZADOS COMO MATERIAL DE PARTIDA

5.1. ¿PODEMOS FORMULAR CON MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS?

Los servicios de farmacia hospitalaria nos vemos obligados en muchas ocasiones a partir de medicamentos comercializados para la elaboración de una determinada preparación. Esta necesidad deriva en muchas ocasiones de la falta de materia prima por un proveedor autorizado y la urgencia de dar respuesta a las necesidades de un determinado paciente.

La ley de patentes en su título VI, art.61 especifica que los derechos conferidos por la patente no se extienden a la preparación de medicamentos realizada en las farmacias extemporáneamente y por unidad de ejecución de una receta médica, ni a los actos relativos a los medicamentos así preparados. (24)

Por otra parte, el Real Decreto-Ley 16/2012, establece en el capítulo IV, artículo 7, que 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 re-manipulación y transformación de medicamentos de modo que se garantice el cumplimiento de las guías técnicas de buenas prácticas aplicables al caso por los servicios de farmacia hospitalaria donde se vayan a efectuar las operaciones señaladas. (25)

En respuesta a este aspecto del Real Decreto-Ley 16/2012 y a la Resolución Europea CM/ResAP (2011)1 (26), en 2014 el Ministerio de Sanidad publica la Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria, elaborada por expertos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y de la AEMPS (3). Esta guía establece como material de partida cualquier sustancia o materia utilizada en la preparación de un medicamento, con exclusión de los materiales de acondicionamiento. A los efectos de esta guía no sólo son materiales de partida las materias primas sino también los medicamentos comercializados que se empleen. Este documento es la primera versión elaborada en España para dotar a los servicios de farmacia hospitalaria de un conjunto de directrices de obligada observación a la hora de manipular y fraccionar **medicamentos fabricados industrialmente** ante la necesidad de adaptarlos a la situación clínica del paciente.

A nivel ambulatorio, las oficinas de farmacia elaboradoras podrán formular con **principios activos** financiados respetando el convenio vigente entre la Consejería de Sanidad y el Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Comunidad Autónoma correspondiente. La prescripción, preparación y dispensación de fórmulas magistrales con principios activos que queden fuera estos convenios (es decir principios activos no financiados) se podría hacer, pero el coste debería ser asumido íntegramente por el paciente. Los convenios de principios activos financiados pueden variar en gran medida de una comunidad a otra. La posibilidad de formular en la oficina de farmacia elaboradora de manera excepcional a partir de medicamentos comercializados también depende la normativa de cada comunidad autónoma. En la Comunidad de Madrid, la Ley 1/1998, de 25 de noviembre, de Ordenación y Atención Farmacéutica (27), establece que el farmacéutico, en casos excepcionales, podrá utilizar una especialidad farmacéutica como materia prima, por desabastecimiento de alguna de las sustancias medicinales y sólo en los dos supuestos siguientes:

- a. Cuando a petición del médico prescriptor se precise modificar la forma galénica de una especialidad, debido a que las condiciones del paciente requieran ese cambio. Deberá tenerse en cuenta que el cambio en la forma galénica no suponga una modificación sustancial de la velocidad de liberación del o de los principios activos.
- b. Cuando a petición del médico prescriptor y de manera justificada se requiera efectuar un ajuste terapéutico, al no existir ninguna especialidad farmacéutica disponible con la o las dosis deseadas.

5.2. REQUERIMIENTOS DE LOS MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS UTILIZADOS EN FORMULACIÓN

Los medicamentos empleados como materiales de partida en las preparaciones deben disponer de una autorización de comercialización previa emitida por la AEMPS o emitida de conformidad con lo dispuesto en las normas europeas que establecen los procedimientos comunitarios para la autorización de los medicamentos y que regula la EMA. Además, la utilización de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas, el uso compasivo de medicamentos en investigación y el acceso a medicamentos no autorizados en España debe realizarse de conformidad con lo establecido en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales (3,4).

Los registros de la recepción de los medicamentos empleados como material de partida deben adecuarse al procedimiento de recepción y almacenamiento de medicamentos vigente en el servicio de farmacia y deben contener, al menos, los siguientes datos (3):

- a. Fecha de recepción.
- b. Nombre del medicamento.
- c. Código nacional.
- d. Titular de la autorización de comercialización.
- e. Número de lote.
- f. Número de envases.

- g. Condiciones especiales de conservación, si procede.
- h. Fecha de caducidad.
- i. Decisión de aceptación o rechazo, fechada y firmada por el farmacéutico responsable o por una persona designada por éste.

Los medicamentos comercializados empleados como materiales de partida no requieren un análisis de control de calidad. (3)

5.3. ASPECTOS PRÁCTICOS EN LA UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS COMO MATERIAL DE PARTIDA

Siempre que se vaya a utilizar una especialidad farmacéutica para elaborar un medicamento de forma individualizada, el farmacéutico responsable deberá tener en cuenta la composición completa incluyendo excipientes y coadyuvantes, ya que pueden jugar un papel muy importante en la estabilidad de la fórmula y en las posibles reacciones adversas o alérgicas de los mismos para un paciente determinado.

Es frecuente tener que utilizar medicamentos inyectables en la elaboración de fórmulas orales líquidas. Se debe consultar la ficha técnica de los medicamentos de partida para conocer su composición exacta y tener en cuenta una serie de aspectos (17):

1. La forma en la que se encuentra en principio activo en el medicamento inyectable: si esta es la misma que de la forma oral (por ejemplo, clorhidrato de labetalol, clorhidrato de ondansetrón) se puede suponer que el fármaco también se absorbe a partir de la formulación inyectable. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, al encontrarse el fármaco en solución, la absorción será más rápida que a partir de la forma de dosificación sólida.
2. La composición de los excipientes por los posibles efectos adversos que pueden causar para determinados grupos de población. Para un mismo fármaco los excipientes pueden ser diferentes según la marca comercial; incluso para la misma marca, pueden variar en función de la presentación: Seguril® 20mg/2mL contiene cloruro sódico e hidróxido sódico como excipientes, Seguril® 250 mg/25 mL contiene hidróxido sódico y manitol.
3. La forma inyectable de fármacos que son químicamente degradados por el ácido gástrico no es apta para la administración oral.
4. La dosificación de un principio activo que sufre un amplio metabolismo de primer paso por vía oral conlleva un incremento en la dosis respecto a la administración parenteral y, en algunos casos, supone la necesidad de administrar un volumen elevado del inyectable que puede resultar poco práctico. Por ejemplo, la biodisponibilidad oral de etopósido y mesna es de aproximadamente el 50%; cuando estos fármacos se administran por vía oral la dosis debe ser el doble de la dosis intravenosa.
5. Debemos conocer el pH de estabilidad del principio activo en solución y tener precaución si se realiza una dilución porque el pH puede variar comprometiendo la estabilidad de la fórmula y del principio activo.

6. Las especialidades inyectables pueden contener excipientes y adyuvantes que están contraindicados en determinados grupos de pacientes, como comentamos en los apartados 4.5 y 4.6. para los pacientes pediátricos.
7. Considerar la estabilidad microbiológica del preparado final ya que muchas de las especialidades inyectables no contienen conservantes o al realizar una dilución éste puede quedar a una concentración por debajo del rango de actividad.
8. Valorar el coste de utilización tanto de medicamentos comerciales sólidos e inyectables como fuente de materia prima para una preparación oral, utilizando siempre que sea posible la alternativa más eficiente.

Algunos de estos aspectos son extrapolables a la elaboración de preparaciones oftálmicas a partir de presentaciones inyectables. Por ejemplo, en la preparación de intraoculares a partir de medicamentos de administración parenteral hay que mostrar precaución con excipientes como el alcohol bencílico, no adecuado para la administración intravítrea (28).

6 PELIGROS PARA LA SALUD EN LA MANIPULACIÓN DE MATERIAS PRIMAS

Un aspecto fundamental a tener en cuenta a la hora de manipular las materias primas es la peligrosidad que puede suponer su exposición para la salud del manipulador.

El Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) (actualmente Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo), estableció en 2016 unas recomendaciones sobre la manipulación de los medicamentos clasificados como peligrosos (29). Los criterios de peligrosidad que utilizó el INSHT se basaron en la clasificación que hace el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) que define medicamento peligroso como aquel que muestra una o más de las siguientes características en humanos o en animales (30):

- Carcinogenicidad.
- Teratogenicidad u otra toxicidad para el desarrollo.
- Toxicidad reproductiva.
- Toxicidad en órganos a dosis bajas.
- Genotoxicidad.
- Nuevos medicamentos con perfiles de estructura y toxicidad similares a medicamentos ya existentes considerados como peligrosos según criterios anteriores.

Dichas recomendaciones sobre manipulación, medidas de prevención asociadas y equipos de protección individual, deberán tenerse en cuenta cuando se utilicen como material de partida medicamentos comercializados que se encuentren clasificados como peligrosos por el INSHT.

Sin embargo, este documento no recoge recomendaciones de protección específicas sobre materias primas utilizadas en la preparación de fórmulas magistrales o preparados oficinales. Estas materias primas, tanto principios activos como excipientes, se consideran agentes

químicos y en los aspectos relacionados con su exposición laboral les es de aplicación una normativa diferente a la de los medicamentos comercializados (31).

El **agente químico peligroso** es aquel que puede representar un riesgo para la seguridad y salud de los trabajadores debido a sus propiedades fisicoquímicas, químicas o toxicológicas y a la forma en que se utiliza o se halla presente en el lugar de trabajo. Se debe hacer una evaluación de los riesgos para determinar las medidas específicas de prevención y protección de los trabajadores, teniendo en cuenta, entre otros aspectos, las propiedades peligrosas del agente, las cantidades utilizadas y el tipo, nivel y duración de la exposición (32). Respecto a las propiedades peligrosas, la normativa que aplica a los agentes químicos tiene en cuenta peligros físicos, peligros para la salud humana y peligros para el medio ambiente, con inclusión de los peligros para la capa de ozono.

Los peligros para la salud que se pueden producir por la exposición de los trabajadores a agentes químicos peligrosos son (13):

1. Toxicidad aguda.
2. Corrosión o irritación cutáneas.
3. Lesiones oculares graves o irritación ocular.
4. Sensibilización respiratoria o cutánea.
5. Mutagenicidad en células germinales.
6. Carcinogenicidad.
7. Toxicidad para la reproducción.
8. Toxicidad específica en determinados órganos, exposición única.
9. Toxicidad específica en determinados órganos, exposiciones repetidas.
10. Peligro por aspiración.

La peligrosidad sobre la salud humana de un agente químico y las medidas de protección individuales y estructurales necesarias para su manipulación se pueden consultar en la Ficha de Datos de Seguridad de dicho agente, que debe ser suministrada por el proveedor (33). De esta forma se podrá realizar la correspondiente evaluación de los riesgos para la salud o la seguridad de los trabajadores a fin de adoptar las medidas necesarias para la protección de la salud humana y la seguridad en el trabajo.

Además, la exposición a agentes químicos clasificados como cancerígenos o mutágenos en células germinales de categoría 1A o 1B (de acuerdo con los criterios que contempla la normativa relativa a clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas –Reglamento CLP–), requiere aplicar las disposiciones del RD 665/1997 (30,34)

Con todo lo expuesto, nos podemos encontrar con que tengamos que manipular un medicamento comercializado que no se encuentre clasificado como peligroso desde el punto de vista de la NIOSH y que sin embargo alguno de sus componentes (principios activos o excipientes) tenga criterios de peligrosidad recogidos en su ficha de seguridad. En este caso, se debe evaluar el riesgo, para conocer la posibilidad de exposición y la necesidad de adoptar medidas preventivas (31).

Una vez evaluado el riesgo y las medidas de protección y condiciones de manipulación indicadas en la ficha de seguridad y/ o en el documento del INSHT, se debe establecer si es necesario algún equipo de protección individual (gafas de protección, máscara respiratoria, traje de protección, guantes, etc...) y el lugar y las condiciones de la manipulación en cada elaboración. Esta información sería deseable que figurara en las fichas de elaboración y control de cada preparación para que el manipulador las pueda tener en cuenta.

En el capítulo 15 sobre "Manipulación de medicamentos peligrosos no estériles" se puede consultar más información sobre los riesgos y medidas de prevención ante la exposición a este tipo de medicamentos.

7

RESUMEN

1. Las materias primas utilizadas en la preparación de medicamentos deberán cumplir las normas de correcta fabricación que establezca la Comisión Europea y cumplir con la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea o, en su defecto, otra farmacopea de reconocido prestigio.
2. La adquisición de las materias primas a las empresas autorizadas dentro de la Unión Europea exime al farmacéutico de hacer el control analítico, aunque sí deberá comprobar en el boletín de análisis que las especificaciones son las correspondientes a la monografía de la farmacopea en vigor. Conviene además que se verifique la identidad mediante alguna prueba de identificación sencilla.
3. La adquisición de materias primas a proveedores no autorizados exige que se realice un control analítico completo según Farmacopea. Éste puede externalizarse a un laboratorio acreditado.
4. El correcto mantenimiento y actualización de la documentación relativa a las materias primas conforme establece el RD 175/2001 son fundamentales para asegurar la trazabilidad de las mismas.
5. El farmacéutico deberá tener en cuenta aspectos como la fórmula química o la riqueza del principio activo antes de iniciar la elaboración ya que pueden condicionar la forma farmacéutica de la formulación y la cantidad a pesar.
6. Los excipientes utilizados deberán ser los más simples posibles, inocuos y compatibles con el resto de los componentes de la mezcla teniendo en cuenta sus características físico-químicas en su selección. Estos mismos aspectos se deben evaluar muy cuidadosamente al utilizar "semielaborados" comerciales cuyas características pueden variar según el fabricante.
7. El farmacéutico deberá conocer los excipientes contraindicados en determinadas poblaciones, como la pediátrica. Se deberán tener en cuenta los excipientes de declaración obligatoria en el etiquetado de la formulación y en la información al paciente.
8. La utilización de medicamentos comercializados como material de partida en la formulación en los servicios de farmacia hospitalaria es una práctica contemplada/reconocida en la GBPP ante la falta de materias primas suministradas por las empresas autorizadas. Sin embargo, es necesario conocer muy bien las características físico-químicas y de biodisponibilidad del principio activo, de la forma en la que se encuentra en el medicamento y de los excipientes que éste contiene para determinar su idoneidad en una determinada formulación.

9. Respecto a la seguridad del manipulador, el proveedor de la materia prima debe proporcionar la Ficha de Datos de Seguridad de la sustancia para así poder hacer una evaluación de los riesgos para la salud y la seguridad de los trabajadores y establecer las medidas de protección adecuadas.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. (boe.es)
2. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE.es - Documento consolidado BOE-A-2015-8343
3. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria. Junio 2014. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e igualdad. Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria (mscbs.gob.es)
4. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE-A-2009-12002.pdf
5. Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación. Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación. (boe.es)
6. Documento de consenso CT/FM/150/02/16 sobre requisitos exigibles a los principios activos (APIs) destinados a formulación magistral. Grupo de Formulación Magistral. Comité Técnico de Inspección. Octubre 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/FormulacionMagistral/docs/Doc-requisitos-exigibles-principios-activos-APIs-formula-magistral-Legislacion.pdf?x90995>
7. Directrices de 19 marzo 2015 sobre la evaluación formal de riesgos a efectos de determinar las prácticas correctas de fabricación apropiadas para los excipientes de medicamentos de uso humano.
8. Real Farmacopea Española 5ª edición. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social; 2014. Disponible en: <https://extranet.boe.es/farmacopea/search.php>
9. Normas de Correcta Fabricación. Medicamentos de uso humano y uso veterinario. Ministerio de sanidad política social e igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/guia-de-normas-de-correcta-fabricacion/#p2>
10. Registro Unificado de Empresas de Sustancias Activas (RUESA): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - Industria - Principios activos - Registro Unificado de Empresas de Sustancias Activas (RUESA) (aemps.gob.es)

11. Registro de empresas fabricantes de materias primas de la Unión Europea. Base de datos en internet: <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/view/apiReg/APIRegistrationHome.xhtml>
12. ICH Q2 (R1) Validation of analytical procedures: text and methodology. CPMP/ICH/381/95. Junio 1995. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q2-r1-validation-analytical-procedures-text-methodology>
13. Diario Oficial de la Unión Europea. Reglamento (CE) nº 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 2008 sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas, y por el que se modifican y derogan las Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE y se modifica el Reglamento (CE) nº 1907/2006 (Reglamento CLP). Diario Oficial de la Unión Europea. Reglamento de 31/12/2008. Disponible en: <https://www.boe.es/doue/2008/353/L00001-01355.pdf>
14. Ley 8/2010, de 31 de marzo, por la que se establece el régimen sancionador previsto en los Reglamentos (CE) relativos al registro, a la evaluación, a la autorización y a la restricción de las sustancias y mezclas químicas (REACH) y sobre la clasificación, el etiquetado y el envasado de sustancias y mezclas (CLP), que lo modifica. Disponible en: <https://boe.es/buscar/pdf/2010/BOE-A-2010-5293-consolidado.pdf>
15. NTP 459: Peligrosidad de productos químicos: etiquetado y fichas de datos de seguridad. Disponible en: https://www.insst.es/documents/94886/326962/ntp_459.pdf/d308a072-28df-440f-a1c2-7744713afa34
16. Formulario Nacional 3ª edición. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social. Madrid. 2020 [acceso 02/03/2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2020/docs/formulario-nacional-tercera-edicion.pdf?x69995>
17. Boletín Informativo Farmacotecnia. Grupo de trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Edición especial. Julio 2020. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/ULTIMO_BOLETIN_CNBO_71120.pdf
18. Aspectos prácticos de la farmacotecnia en un servicio de farmacia. Situación actual. Coordinadora: Guadalupe Piñeiro. 1ª Ed. septiembre 2011.
19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Circular 1/2018 sobre actualización de la información sobre excipientes en la información de medicamento. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2018/docs/circular_1-2018-actualizacion-excipientes-medicamentos.pdf?x60265
20. Boletín informativo Farmacotecnia. Grupo de trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Volumen 4. Número 3. Septiembre – diciembre 2015. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_3_2015_final.pdf
21. Boletín informativo Farmacotecnia. Grupo de trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Volumen 4. Número 2. Mayo - Agosto 2015. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_2_2015_.pdf
22. Cañete Ramírez C, García Palomo M, García-Palop B, Cabañas Poy MJ. Formulación Magistral y excipientes en pediatría. El farmacéutico hospitales. 2018; 213:22-8. [acceso 22/03/2020]. Disponible en: <http://elfarmacéuticohospitales.es/actualidad/en-profundidad/item/6608-formulacion-magistral-y-excipientes-en-pediatría#.YNrat6JwsxV>

23. Note for Guidance on quality of water for pharmaceutical use. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-quality-water-pharmaceutical-use_en.pdf
24. Ley 24/2015, de 24 de julio, de Patentes. Ley 24/2015, de 24 de julio, de Patentes. (boe.es)
25. 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. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2012/BOE-A-2012-5403-consolidado.pdf>
26. Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients (adopted by the Committee of Ministers on 19 January 2011 at the 1103rd meeting of the Ministers' Deputies). Result details (coe.int)
27. Ley 19/1998, de 25 de noviembre, de Ordenación y Atención Farmacéutica de la Comunidad de Madrid. <https://www.boe.es/boe/dias/1999/05/25/pdfs/A19673-19692.pdf>
28. J. Merayo, A.C. Riestra, D. Galarreta, L. Cordovés, J.F. Alfonso. Manejo de la endoftalmitis en cirugía de cataratas. Guía terapéutica SECOIR-GESOC. http://lasuperficieocular.com/resources/documents/manejo_endoftalmitis_cirugia_cataratas.pdf
29. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos Peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Barcelona: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT); 2016.
30. Instituto Nacional de Seguridad, Salud y Bienestar en el Trabajo (INSSBT), Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos o mutágenos durante el trabajo. Madrid: Instituto Nacional de Seguridad, Salud y Bienestar en el Trabajo (INSSBT), O.A., M.P.; 2017.
31. Fuentes Irigoyen R, Tornero Torres O, Tejada González P. Peligros para la salud de las materias primas y medidas de protección ante la exposición laboral en la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales. Rev. OFIL 2018, 28;1:62-76. <https://ilaphar.org/wp-content/uploads/2018/03/Revision-OFIL-VOL-28-1.pdf>
32. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 374/2001 sobre la Protección de la Salud y Seguridad de los Trabajadores contra los Riesgos Relacionados con los Agentes Químicos durante el Trabajo. BOE núm. 104 de 01/05/2001. <https://prl.ceoe.es/wp-content/uploads/2018/08/RD-374-2001.-Agentes-químicos.pdf>
33. Diario Oficial de la Unión Europea. Reglamento (CE) nº 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 18 de diciembre de 2006 relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH), por el que se crea la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos, se modifica la Directiva 1999/45/CE y se derogan el Reglamento (CEE) n o 793/93 del Consejo y el Reglamento (CE) n o 1488/94 de la Comisión, así como la Directiva 76/769/CEE del Consejo y las Directivas 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE y 2000/21/CE de la Comisión (Reglamento REACH). Diario Oficial de la Unión Europea núm L 396 de 30/12/2006. <https://www.boe.es/doue/2006/396/L00001-00852.pdf>
34. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. BOE núm 124 de 24/05/1997. <https://www.boe.es/buscar/pdf/1997/BOE-A-1997-11145-consolidado.pdf>



farmacotecnia

Grupo de trabajo Farmacotecnia de la sefh

3

PLANIFICACIÓN DEL ÁREA DE FARMACOTECNIA EN UN SERVICIO DE FARMACIA. INSTALACIONES



José María Alonso Herreros

Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor.
Murcia





1 ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA PLANIFICACIÓN DEL AREA DE FARMACOTECNIA.

1.1 La actividad prevista.

1.2 Limitaciones arquitectónicas y presupuestarias.

1.3 Las normativas estatales y autonómicas.

1.4 Medidas de seguridad y prevención de riesgos laborales.

2 DISEÑO E INSTALACIONES

2.1 Zonas no clasificadas

2.2 Salas blancas y entornos de trabajo

3 ANEXO I:
CARACTERÍSTICAS ARQUITECTÓNICA Y MATERIALES EMPLEADOS EN SALAS BLANCAS

4 BIBLIOGRAFÍA

1 ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA PLANIFICACIÓN DEL ÁREA DE FARMACOTECNIA.

En la planificación de las instalaciones y equipos del área de farmacotecnia (AFT) hay que tener en cuenta diversos factores como son:

- La actividad prevista.
- Limitaciones arquitectónicas y presupuestarias.
- Las normativas estatales y autonómicas.
- Medidas de seguridad y prevención de riesgos laborales.

1.1. LA ACTIVIDAD PREVISTA

Sin duda disponer de unas instalaciones y equipos que cumplan los requisitos actuales para la preparación y manipulación de medicamentos supone una inversión – tanto inicial como de mantenimiento -considerable. Por tanto, es necesaria analizar la actividad prevista en el servicio de farmacia para ajustar el diseño de la AFT, y realizar una inversión de recursos justificable y amortizable.

Al prever esa actividad hay una serie de factores bastante objetivos que dependerá de las características del centro como el número de camas, o si cuenta con servicios clínicos que demandan una alta actividad en farmacotecnia tales como oncohematología, medicina intensiva, pediatría, oftalmología, deshabituación, paliativos... Sin embargo, también hay que contar con la decisión de los responsables del servicio de farmacia sobre el desarrollo que se quiera dar a esta área. Es sabida la tendencia de algunos hospitales – siguiendo el ejemplo de otros países con legislaciones diferentes – que buscando una teórica eficiencia, promueven la externalización de la preparación y elaboración de medicamentos (1). Antes de apostar por este modelo, deberíamos tener en cuenta que en los países donde se ha desarrollado especialmente esta externalización, los resultados no siempre han sido positivos, y en ocasiones han sido problemáticos (2,3). Es lógico pensar, que si se quiere ser eficiente no todos los centros pueden o deben elaborar “de todo”, y que cierto porcentaje de externalización o fabricación a terceros deberá planificarse. Por otro lado, es sabido que la mayoría de los farmacéuticos hospitalarios españoles preferirían que la fabricación a terceros se realizase entre hospitales – opción minoritaria actualmente – en vez de con empresas de distinta índole (4). Evidentemente, la planificación del área cambiará radicalmente si se decide externalizar gran parte de las preparaciones o si, por el contrario, se decide ser un servicio de farmacia que ofrezca su capacidad de fabricación a terceros. En cualquier caso, quien apueste por externalizar estas actividades debería tener en cuenta las recomendaciones hechas por la SEFH – de forma parecida a las sociedades americanas o canadiense - para valorar a estos proveedores (5)

De forma parecida, la posibilidad de fomentar la investigación basada en el área (estudios de estabilidad de medicamentos, nuevas formulaciones, acondicionamiento y preparación de medicamentos para ensayos clínicos) debe analizarse y decidirse en la fase de planificación del AFT.

Por último, aunque estén en fases iniciales de implantación, se debe pensar en la posibilidad de incorporar tanto robots, como analizadores rápidos de mezclas intravenosas, y la posibilidad de diseñar espacios y circuitos destinados a su instalación.

1.2. LIMITACIONES ARQUITECTÓNICAS Y PRESUPUESTARIAS

Probablemente sean los dos factores más limitantes en la fase de planificación, por lo que se tendrán que analizar cuidadosamente para optimizar los resultados. Hemos de considerar prácticamente imprescindible trabajar y asesorarse con la empresa que vaya a construir y mantener las salas blancas, sin permitir que por motivos presupuestarios se reduzca la calidad ni la versatilidad de las instalaciones. Un resumen de las características arquitectónica y materiales empleados en la instalación de las salas blancas se encuentran en el Anexo I.

Se ha de tener especial atención a los requisitos técnicos de las instalaciones (agua, luz, aire medicinal, vacío...) Es importante la climatización necesaria en las salas blancas y cabinas de flujo laminar, cuyo equipamiento (impulsores, deshumidificantes, filtros HEPA, canalizaciones...) pueden ser especialmente voluminosos y precisar instalaciones eléctricas específicas. Respecto a la salida de aire impulsado procedente de campanas o armarios de seguridad, probablemente sea necesario consultar normativas y requisitos a nivel municipal.

Dadas las consecuencias de una avería en las bajantes de agua sobre las salas blancas (deterioro de instalaciones, interrupción de la producción, problemas de contaminación microbiana...) deberían evitarse en las proximidades de las mismas, al menos verificar su estado previamente a la instalación de las salas.

Otro aspecto importante es prever la necesidad de introducir equipos de gran tamaño en las salas blancas, de forma que se minimice el número de paneles de las salas que se deban desmontar. La sustitución de una cabina de flujo laminar, (o su simple retirada por avería) o la instalación de un robot de mezclas intravenosas puede suponer un gran coste (desmontajes de instalaciones, recalibrado de las mismas, tiempos perdidos de trabajo...) si no se prevé situarlos en zonas fácilmente accesibles desde el exterior.

En cuanto a las limitaciones presupuestarias, son numerosos los estudios que demuestran que el AFT – adecuadamente gestionada - es eficiente y genera ahorros que amortizan los costes generados ⁽⁶⁾. Un análisis de costes de preparación en la fase de planificación, y de ahorros generados con la actividad prevista, basados en los numerosos casos publicados, es imprescindible para lograr superar estas limitaciones.

1.3. LAS NORMATIVAS ESTATALES Y AUTONÓMICAS

A nivel estatal la normativa básica sigue siendo el RD175/2001¹⁽⁷⁾ y la Guía de Buenas Prácticas de Preparación⁽⁸⁾ de 2014, (Tabla 1) pero dado que las competencias en ordenación farmacéutica están transferidas a las CCAA será imprescindible cumplir los distintos desarrollos autonómicos de ambas normas, que no siempre han sido coincidentes ⁽⁹⁾. De igual forma se tendrán que tener en cuenta los desarrollos autonómicos en cuanto medicamentos peligrosos, citostáticos, o derivados hemáticos. En este sentido puede ser conveniente consultar con salud laboral o medicina preventiva el proyecto a desarrollar. Una buena práctica sería presentar el proyecto del AFM a la inspección de farmacia para comentar cualquier problema que pudiese haber antes de iniciar las remodelaciones.

¹ En el momento de redactar este capítulo el Ministerio de Sanidad ha empezado una fase de consultas para su actualización.

Tabla 1: Principales requisitos de las instalaciones para la preparación de medicamentos exigidas en la GBPP

Para reducir el riesgo de contaminación (p. ej. contaminación cruzada, polvo, suciedad) el diseño de las instalaciones y equipos debe ser adecuado y permitir su fácil limpieza. Cuando se lleven a cabo operaciones de reparación o mantenimiento de los equipos debe realizarse la limpieza y desinfección posterior.
Se deben tomar medidas de precaución frente a la entrada de insectos y otros animales.
Las actividades de lavado y limpieza no deben ser una fuente de contaminación en sí mismas.
Las zonas de preparación, almacenamiento y control de calidad han de ser de acceso restringido a personal autorizado.
Se deben cumplir los requerimientos de vestimenta e higiene para el acceso a las distintas zonas
Las condiciones ambientales durante la preparación, el control de calidad y el almacenamiento deben estar definidas y controladas. Los resultados del control deben registrarse, evaluarse y conservarse. Cuando los resultados estén fuera de los límites establecidos deben adoptarse medidas correctoras.
Las áreas de distinto nivel de limpieza deben estar separadas por esclusas con el fin de controlar la circulación de aire entre ellas.
La preparación de medicamentos debe realizarse de forma centralizada en los AFT. Sólo las preparaciones extemporáneas de bajo riesgo pueden realizarse fuera del servicio de farmacia.
Las zonas de pesada y muestreo deben estar lo suficientemente separadas de las de preparación, de manera que se evite la contaminación cruzada. Si no es posible disponer de zonas dedicadas para realizar las actividades de control de calidad, estas pueden llevarse a cabo en la zona de preparación siempre que se adopten medidas para evitar errores y contaminaciones.
Las preparaciones que por sus especiales características puedan entrañar un peligro para el personal y el medio ambiente deben realizarse en las AFT. Para este tipo de preparaciones se debe disponer de una zona confinada y exclusiva que asegure la manipulación segura y minimice los riesgos bajo cabinas de seguridad biológica, y deben ubicarse en almacenes separados
Los materiales de partida y de acondicionamiento se deben almacenar fuera de las áreas o salas donde están ubicadas las cabinas de flujo laminar de preparación de estériles. El acceso de estos materiales para cada preparación estéril se debe realizar a través de esclusas o SAS.
Se debe evitar la presencia de materiales que desprenden partículas (p. ej. papel, cartón, madera) dentro de la sala blanca. Los almacenes de cada zona deberán disponer de un stock limitado suficiente para cubrir la actividad de ese día, procediendo a la reposición controlada desde otros almacenes exteriores. Los medicamentos de partida se pueden almacenar de forma ordenada en armarios o cajoneras evitando su exposición.
Se debe disponer de zonas separadas para el almacenamiento de materiales o productos en cuarentena, rechazados, retirados o devueltos y estar claramente identificadas como tales.
Se han de especificar y monitorizar las condiciones de almacenamiento (temperatura, protección de la luz y humedad relativa si procede) necesarias para que los materiales o la calidad de las preparaciones no se vean afectadas negativamente. Dichas zonas se deben equipar con registros o dispositivos de control de temperatura de tal modo que toda situación fuera de especificaciones pueda evaluarse.
Las zonas de descanso deben estar separadas de las zonas de preparación de medicamentos.
Los aseos, vestuarios y lavabos deben ser de fácil acceso y adecuados al número de usuarios. Los aseos no deben estar en comunicación directa con las zonas de preparación o almacenamiento.

Como debemos trabajar con una perspectiva de futuro, hemos de tener claro que los requisitos para la manipulación de medicamentos cada vez van a ser mas exigentes, siendo las GMPs las referencias para algunos países europeos. Por tanto, si se dispone de la oportunidad sería aconsejable preparar nuestras instalaciones para cubrir este nivel de calidad, y una cantidad creciente de preparaciones.

En este sentido, debemos tener en cuenta que la preparación de medicamentos para ensayos clínicos será necesario el cumplimiento de las GMPs específicas para la forma farmacéuticas a preparar.

También deberemos tener en cuenta los requisitos específicos si se va a trabajar con sueros autólogos, PRPs⁽¹⁰⁾ o terapias avanzadas⁽¹¹⁾.

1.4. MEDIDAS DE SEGURIDAD Y PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES

Aunque es conocida la clasificación de medicamentos peligrosos y las recomendaciones para su manipulación ⁽¹²⁾ en el AFT puede ser necesario trabajar con otros materiales (principios activos puros, inflamables, corrosivos, muestras biológicas...)⁽¹³⁾ o equipos con riesgos específicos (riegos físicos, calor, descarga eléctrica...). En la fase de planificación del AFT se deberá valorar la necesidad de zonas específicas y equipamientos (campanas extractoras, armarios de seguridad, duchas, lavajos...) para dichas manipulaciones y para el almacenamiento de materias primas y productos terminados, así como la señalética necesaria⁽¹⁴⁾.

Tabla 2: Tabla de incompatibilidades en el almacenamiento conjunto de productos químicos²⁰

										CLASES Y CATEGORÍAS DE PELIGRO REPRESENTADOS POR LOS PICTOGRAMAS CONFORME AL REGLAMENTO CLP
(1) (2)										EXPLOSIVOS; AUTORREACTIVOS (TIPO A Y B); PERÓXIDOS ORGÁNICOS (TIPO A Y B)
	(1) (2)			(1) (3) (4)				(1)		GASES INFLAMABLES; AEROSLES INFLAMABLES; LÍQUIDOS INFLAMABLES; SÓLIDOS INFLAMABLES; AUTORREACTIVOS (TIPO C, D, E Y F); LÍQUIDOS Y SÓLIDOS PIROFORICOS; PRODUCTOS QUE SE CALIENTAN ESPONTÁNEAMENTE; PRODUCTOS QUE, EN CONTACTO CON EL AGUA, EMITEN GASES INFLAMABLES; PERÓXIDOS ORGÁNICOS (TIPO C, D, E Y F)
		(1)						(1)		GASES COMBURENTES; LÍQUIDOS COMBURENTES; SÓLIDOS COMBURENTES
				(1) (2)						GASES A PRESIÓN
	(1) (3) (4)				(1)	(1)	(1)	(1)		CORROSIVO PARA METALES; CORROSIVO CUTÁNEO (CATEGORÍA 1A, 1B Y 1C); CAUSA LESIONES OCULARES (CATEGORÍA 1)
					(1)	(1)	(1)	(1)		TÓXICO AGUDO (CATEGORÍA 1, 2 Y 3)
	(1)	(1)			(1)	(1)	(1)	(1)		TÓXICO AGUDO (CATEGORÍA 4); IRRITANTE CUTÁNEO (CATEGORÍA 2); IRRITANTE OCULAR (CATEGORÍA 2); SENSIBILIZANTE CUTÁNEO (CATEGORÍA 1 y SUBCATEGORÍA 1A Y 1B); TÓXICO SISTEMÁTICO ESPECÍFICO SOBRE DETERMINADOS ORGANOS (CATEGORÍA 3)
					(1)	(1)	(1)	(1)		SENSIBILIZANTE RESPIRATORIO (CATEGORÍA 1 y SUBCATEGORÍAS 1A Y 1B); MUTAGÉNICO; CARCINOGENICO; TÓXICO PARA LA REPRODUCCIÓN (CATEGORÍAS 1A, 1B Y 2); TÓXICO ESPECÍFICO SOBRE DETERMINADOS ORGANOS (CATEGORÍAS 1 Y 2); TÓXICO POR ASPIRACION

■ ALMACENAMIENTO NO PERMITIDO ■ ALMACENAMIENTO PERMITIDO CON RESTRICCIONES

Antes de cerrar la fase de planificación y comenzar con la ejecución, además de las consultas a los servicio de prevención y a la inspección de farmacia, puede ser útil aplicar un cuestionario de seguridad⁽¹⁵⁾ a las instalaciones previstas, para detectar posibles carencias en el diseño.

2 DISEÑO E INSTALACIONES

En la bibliografía y en la normativa hay algunos ejemplos que pueden ser de utilidad en el diseño de las instalaciones. En cuanto a los desarrollos autonómicos del RD175/2001 sólo el de Canarias⁽¹⁶⁾ especifica superficies mínimas para las distintas áreas, incluyendo que para estériles necesitaría un mínimo de 12 m². Por su parte, en la normativa de la Comunidad de Madrid la zona de preparación de estériles tiene que contar con una superficie aislada, con antecámara. En cuanto a farmacia hospitalaria, ya en 1990 la SEFH recomendaba unas superficies mínimas⁽¹⁷⁾ (Tabla 3) que apenas han sido modificadas en posteriores revisiones ⁽¹⁸⁾.

Tabla 3: Superficies recomendadas para las distintas áreas según el número de camas del hospital por la SEFH en 1990

	Número de camas del hospital		
	250	600	1000
Farmacotecnia	20	30	45
Análisis y control	15	25	25
Zona Estéril	8	10	15
Vestuarios y servicios	7	10	15

Sin embargo, estas superficies y esta distribución pueden quedarse cortas si tenemos en cuenta los requisitos que marca la GBPP, la manipulación de medicamentos peligrosos, la manipulación de muestras biológica (PRP, terapias avanzadas...) o la implantación de GMPs en algún aspecto concreto.

Por la profundidad con que trata estos temas son de destacar los documentos de la Generalidad Valenciana sobre implantación de la GBPP tanto en cuanto equipamientos como instalaciones (19,20), incluyendo algunos planos de instalaciones modelo que pueden servir de base para numerosos hospitales.

En todo caso, en el proceso de planificación del AFT deberían considerarse diversos aspectos, en las diversas áreas:

2.1 ZONAS NO CLASIFICADAS

Ciertas actividades relacionadas con el AFT no precisan salas con cualificación alguna, aunque para facilitar los flujos de personas y material, pueden realizarse en el interior de las mismas. Dado que los costes de instalación y mantenimiento no son comparables con las salas blancas, será necesaria analizarlas y dimensionarlas adecuadamente, aunque en ocasiones aparezcan conflictos de interés con el resto de actividades de los servicios de farmacia. Entre estas actividades podemos citar:

- A. **Área administrativa:** incluyendo tanto la gestión de existencias como de las preparaciones a realizar
- B. **Almacenamiento:** Para el propio funcionamiento de las salas blancas conviene que el almacenamiento en su interior se reduzca al mínimo posible. Por otro lado, y dada la posibilidad de trabajar con medicamentos o productos LASA(21) reducir las existencias de los mismos en el puesto de trabajo es una medida lógica de seguridad. Aunque no sea necesario un ambiente clasificado para esta función, si se deberá tener en cuenta algunas características:
 - a. **Medicamentos y productos peligrosos:** actualmente no existe una normativa que obligue a medidas especiales – salvo el hacerlo de forma separada - en el almacenamiento de medicamentos peligrosos, pero varios organismos recomiendan su almacenamiento en zonas con presión negativa y correctamente ventilados.
 - b. **Inflamables, cáusticos y corrosivos:** Según la cantidad que se tenga que almacenar puede ser necesario armarios o almacenes (correcta ventilación, control de tempera-

turas, sistemas antiderrames...) especiales para ellos. Dependiendo de la actividad y el tamaño necesario de estos almacenes, puede que sea conveniente tenerlos en el interior de las salas blancas. En cualquier caso será necesario tener en cuenta las recomendaciones de almacenamiento de productos y reactivos químicos^(22, 23).

- C. Laboratorio de control de calidad y técnicas instrumentales:** en rigor no tienen por qué estar en ambiente controlado. De hecho, las GMPs indican que deben estar separados de la zona de elaboración, aunque algunos de estos controles se realicen en la propia área de elaboración. La GBPP, en su apartado 2.3.4 considera que *“Si no es posible disponer de zonas dedicadas para realizar las actividades de control de calidad, estas pueden llevarse a cabo en la zona de preparación siempre que se adopten las medidas necesarias para evitar errores y contaminaciones”*. Si optamos por un laboratorio propio para esta actividad, deberemos dimensionarlo y dotarlo adecuadamente, teniendo en cuenta las medidas de seguridad que se ya se han comentado y las recomendaciones de la Guía de Buenas Prácticas de Laboratorio del Ministerio de Sanidad⁽²⁴⁾
- D. Vestuarios y servicios:** El acceso a una sala de determinado grado supone el paso por una esclusa de grado inferior donde se realiza los cambios de indumentaria necesarios. Estas esclusas de personal convendría que fuesen distintas a las de material. Esto implica, que antes de acceder al inicio de las salas blancas (Grado D) convendría disponer de una zona no clasificada para los primeros cambios de indumentaria, servicios, higiene de manos, y limpieza y desinfección de los materiales a introducir, y que tendrán que pasar por distintas esclusas o SAS (Sterile Access System o Sistema de Acceso Estéril) hasta llegar a la zonas Grado A.
- E. Reenvasado de no estériles:** Siguiendo la definición de la SEFH⁽²⁵⁾, consideramos el reenvasado como *“el procedimiento por el cual se envasa un medicamento para que pueda ser administrado al paciente a la dosis prescrita, permitiendo una fácil y completa identificación, sin necesidad de manipulaciones”*. En ocasiones no se la considera un área propia de farmacotecnia, pero la adecuada trazabilidad necesaria de todo el proceso, y las consideraciones sobre las condiciones de conservación, son muy similares al de resto de preparaciones de medicamentos, por lo que es interesante considerarlo desde este punto de vista.

Si en el proceso de reenvasado se respeta la integridad del blíster original no será necesario un entorno clasificado, aunque si debe de ser un área específica destinada a este fin. En este sentido, esta zona podría estar separada de los laboratorios de farmacotecnia. Sin embargo hay algunos casos en que se debería considerar la conveniencia de incluirla dentro de las salas blancas.

El primero sería el reenvasado de líquidos orales, ya que si se realiza en ambiente controlado puede permitir incrementar el periodo de validez ⁽²⁶⁾. Un segundo caso en que sería interesante realizar el reenvasado en un ambiente controlado sería cuando suponga la manipulación de medicamentos peligrosos (fraccionamiento de sólidos, reconstitución y dosificación de formas líquidas...) que precisan al menos Cabinas Clase I o CVE (Containment Ventilated Enclosures equivalentes a las Vitrinas de Recirculación con Filtro en términos del INSHT)^(27, 28) que pueden estar combinadas con máquinas de reenvasado⁽²⁹⁾

2.2 SALAS BLANCAS Y ENTORNOS DE TRABAJO

En la GBPP (Anexo 2 Sección 1) se especifican las actividades básicas y el entorno de trabajo requerido (tabla 3). El tipo y número de preparaciones determinaran los entornos y las superficies de las salas necesarias. A la hora de la planificación es necesario tener en cuenta algunos aspectos importantes.

Tabla 4: Grados para operaciones farmacéuticas de preparados estériles (adaptado GBPP)

	Ejemplos de operaciones	Grado
Productos esterilización terminal	Llenado de soluciones.	A
	Preparación de soluciones para su posterior llenado cuando exista riesgo inusual. Llenado de pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones cuando no exista riesgo inusual.	C
	Preparación de soluciones y componentes para su posterior llenado /esterilización	D
Productos preparación aséptica	Preparación y llenado asépticos	A
	Preparación de soluciones para filtrar	C
	Manipulación de componentes tras su lavado	D

El interior de las cabinas de flujo laminar ha de ser grado A en un entorno B. Sin embargo, se permite que sea grado C si los materiales de partida y todo el material que se utilice es estéril. Dicho de otra forma, si no se va a manipular productos no estériles, que serán sometidos posteriormente a un proceso de esterilización (doble filtración o terminal) podemos tener un entorno grado C en las cabinas, lo que supondrá ahorros de costes en la instalación y mantenimiento de las salas. Esta opción debe valorarse cuidadosamente pues no será fácil ni económico transformar ese grado C a grado B, si nos vemos en la necesidad de trabajar con productos no estériles, o si la normativa se volviese más exigente.

Tabla 5: Resumen características de las distintas clases de entornos relacionados con la preparación de medicamentos¹⁶

	CLASE A	CLASE B	CLASE C	CLASE D
PARTICULAS (m ³) (en reposo)	≤ 3520 (0,5mcg) ≤ 20 (5mcg)	≤ 3520 (0,5mcg) ≤ 29 (5mcg)	≤ 352.000 (0,5mcg) ≤ 2.900 (5mcg)	≤ 3.520.000 (0,5mcg) ≤ 29.000 (5mcg)
TIPO FLUJO	LAMINAR	SEMI-LAMINAR	TURBULENTO	TURBULENTO
Nº RENOVACIONES AIRE /HORA	APORTADO POR CABINA	COMO ENTORNO DE TRABAJO DE CLASE A >100	40	30
PRESURIZACIÓN	INTERIOR CABINA	55/45	45/35	30/15
PRESIONES RELATIVAS (PELIGROSOS)	APORTADOS POR LAS CABINAS CLASE II-B2	30/15	45/35	30/15
ILUMINACIÓN	1000 LUX ±25	500 LUX ±25	500 LUX ±25	300 LUX ±25

	CLASE A	CLASE B	CLASE C	CLASE D
NIVEL SONORO	60dB	60dB	60dB	60dB
HUMEDAD RELATIVA	25-50%	25-50%	25-50%	25-50%
TEMPERATURA	20-25°C	20-25°C	20-25°C	20-25°C
PERFILES SANITARIOS	Cabinas	SI	SI	SI
MATERIALES LUMINARIAS	APORTADO POR CABINA	EMPOTRABLES Carcasa Acero, lacado Cierre: vidrio, templado Estanca (conexión sin abrir luminaria. Sin limpieza interna LED (bajo consumo) CERTIFICACIÓN ISO	EMPOTRABLES Carcasa Acero, lacado Cierre: vidrio, templado Estanca (conexión sin abrir luminaria. Sin limpieza interna LED (bajo consumo) CERTIFICACIÓN ISO	EMPOTRABLES Carcasa Acero, lacado Cierre: vidrio, templado Estanca (conexión sin abrir luminaria. Sin limpieza interna LED (bajo consumo) CERTIFICACIÓN ISO
MATERIALES TECHOS	Placas tipo sandwich con Acabado en acero lacado	Placas tipo sandwich con Acabado en acero lacado	Placas tipo sandwich con Acabado en acero lacado	Placas tipo sandwich con Acabado en acero lacado
MATERIALES PAREDES	APORTADO POR CABINA. (Acero pulido)	CONSULTAR OPCIONES	CONSULTAR OPCIONES	CONSULTAR OPCIONES
PUERTAS		CONSULTAR OPCIONES	CONSULTAR OPCIONES	CONSULTAR OPCIONES
MATERIALES SUELOS	PVC EPOXY	PVC EPOXY	PVC EPOXY	PVC EPOXY

En este sentido, es de destacar que el uso aisladores, solo requiere un entorno grado D (el más bajo). No existe tradición del uso de aisladores en la farmacia hospitalaria española. No es el objetivo de este trabajo analizar el o los motivos de esta falta de utilización, pero son numerosos los estudios que destacan la seguridad de estos equipos y el ahorro de costes de mantenimiento que suponen ^(30,31,32).

Es necesario tener en cuenta que el paso de una zona de determinado grado a otro de grado superior se debe realizar por medio de una esclusa, que ha de dimensionarse para que se pueda realizar en ella los cambios de indumentaria e higiene necesaria. Estas esclusas suponen un incremento de la superficie total dedicada a las salas blancas, y a los costes de mantenimiento. Respecto a este tema, destacar que mientras algunas normativas autonómicas consienten el uso de la una esclusa para acceder a distintas salas, siempre y cuando tengan un sistema que impidan la apertura simultanea de las puertas, las GMPs y la mayoría de las CCAA obligan a tener una esclusa independiente para el acceso a cada sala. En cuanto a la transferencia de material, si bien sería recomendable disponer de esclusas y circuitos propios independientes al flujo de personal, en la mayoría de los casos los SAS (Sterile Access System o Sistema de Acceso Estéril) pueden ser suficientes. Por supuesto, es necesario dimensionarlos adecuadamente para el tipo de material que se tenga intención de introducir, y que su diseño y ubicación faciliten la labor de los trabajadores, evitando sobrecargas y labores repetitivas. Hemos de tener presente que un error en el diseño de las esclusas o de los SAS puede ser muy complicado – y costoso - de corregir.

Dadas las distintas actividades a realizar en cada zona, lo habitual será que al menos dos manipuladores estén trabajando en zonas contiguas. Será necesario prever la comunicación entre las salas con el mínimo de manipulación. Los interfonos o teléfono convencionales no pueden considerarse la mejor opción por implicar el uso de manos (lo que implicará cambio de guantes o desinfección de las mismas). Se pueden optar por sistemas personales (cascos y micrófonos personales), manos libres, o "Speakers" (dispositivos de materiales compatibles con salas blancas y con una membrana vibrante sellada, que transmita el sonido pero impida el flujo de aire entre salas).

Por último, destacar que en la fase de planificación será necesario cuantificar y ubicar todos los elementos que van a ser utilizados en las salas blancas, desde mobiliario, a instalaciones como enchufes, toma de datos y voz, repetidores wi-fi, tomas de vacío o aire, y que todos ellos deberán cumplir los requisitos de fácil limpieza y desinfección, así como de inercia química ante los agentes empleados.

ANEXO I:

CARACTERÍSTICAS ARQUITECTÓNICA Y MATERIALES EMPLEADOS EN SALAS BLANCAS

Las salas blancas deben formar un recinto hermético y estanco, con juntas selladas y cierres adecuados. Estas características deberán verificarse una vez instaladas, y de forma periódica.

Las paredes y las uniones de los distintos elementos deben rematarse mediante perfil sanitario de media caña que faciliten la limpieza.

Los cerramientos, paredes, suelos y techos para salas blancas deben estar hechos de materiales que reúnan las siguientes características:

- Inertes a los microorganismos
- Buen comportamiento frente a la acción de agentes -químicos
- No ceder partículas

Material para suelos:

- Pintura Epoxi: Aplicada directamente sobre un suelo previamente preparado.
- Resina Epoxi: Aplicada de forma continua sobre toda la superficie. Lo forma una emulsión de gránulos de cuarzo y resina Epoxi. Es resistente a las agresiones de productos químicos, tiene larga duración y es impermeable.
- PVC: antiestático de 2-3 mm de espesor, instalado en forma de lámina continua o en losetas (generalmente de 600 x 600 mm) soldadas entre si y adheridas al suelo. Se recomiendan para salas blancas en la que se utilicen aparatos de medición o sensibles a cargas electrostáticas, o de tráfico intenso. Debe cumplir especificaciones normativa europea EN 685, clasificación UPEC U4 P3 E2 C2
- En todo caso estos recubrimientos necesitaran un soporte adecuado, resistente, que no desprenda partículas y con pendiente adecuada.

Paredes:

- La solución óptima serían Paneles modulares, desmontables tipo tipo sandwich, resistencia al fuego M1, ensamblados entre sí mediante perfilaría oculta, de espesor de al

menos 60mm para permitir embutir conducciones y mecanismos eléctricos, y la realización de paneles técnicos desmontables para inspecciones, reparaciones y mantenimiento.

- Los materiales usados en este tipo de paneles son diversos:
 - Tipos de núcleos:
 - EPS, Poliestireno expandido de 25 Kg/m³.
 - XPS, Poliestireno extruido de 35 Kg/m³.
 - PIR, Poliisocianurato de 40 Kg/m³.
 - PUR, Poliuretano inyectado de 40 Kg/m³.
 - MW, Lana de roca de 150 Kg/m³.
 - CK, Corcho de 120 Kg/m³.
 - PB, Placa de plomo de distintos grosores.
 - HC, Nido de abeja.
 - Placa exterior:
 - HPL, Resina Fenólica de 3 mm (disponible otros grosores).
 - SP, Chapa de Acero lacada de 0,6 mm (disponible otros grosores).
 - AL, Aluminio lacado de 0,8 mm (disponible otros grosores)
 - SSP, Chapa de Acero Inoxidable de 0,6 mm (disponible otros grosores).
 - SA, piedra acrílica, compuesta por Bauxita y resinas, de 3 mm.
 - PC-ABS, policarbonato de 2 mm. de espesor.
 - Recubrimiento:
 - Laminado melamínico
 - Aluminio Esmaltado
 - Chapa Esmaltada
 - Acero Inoxidable
 - Compacto Fenólico
 - Vidrio

Techos:

- Se usan paneles tipo sándwiches similares a los de las paredes
- Básicamente dos tipos:
 - Modulares: Techos con perfilera vista para permitir manipular los paneles que lo forman desde el interior de la sala.
 - Continuos: Techos con perfilera oculta, utilizados cuando se pretende minimizar el número de juntas. Son de difícil acceso salvo que exista un acceso desde el exterior de la sala, o registros específicos

Puertas

Podrán instalarse distintos tipos de puertas según la clasificación de la sala, y su uso. Serán de tipo sándwich, con posibilidades de instalar mirillas y enclavamientos eléctricos. En caso de estar parcialmente acristaladas, deberán contar con doble cristal de seguridad formando una continuidad con la superficie del panel. Deberán contar con juntas de estanqueidad perimetral.

Entre los materiales empleados en las puertas tenemos:

- Aluminio
- Acero inoxidable
- Acabado lacado de poliéster termoestable o resinas fenólicas

Ventanales

Por seguridad de los manipuladores, el interior de las salas deben ser visibles desde las salas colindantes. Para ello se instalarán ventanales fijos en los paneles y puertas con doble vidrio laminado contra impacto, adaptado al espesor del panel utilizado logrando una continuidad con la superficie del mismo.

4

BIBLIOGRAFÍA

1. García Palomo M, Alonso Herreros JM, López Cabezas C, Vila Clérigues N. Fabricación a terceros: sí, pero...Rev. OFIL·ILAPHAR 2020, 30;1:9-10. [Consultado 1 Marzo 2023] Disponible en: <https://ilaphar.org/wp-content/uploads/2020/02/Rev-OFIL-Vol-30-1-web.pdf>
2. González S, Rosenfeld PJ, Stewart MW, Brown J, Murphy SP. Avastin Doesn't Blind People, People Blind People. Am J Ophthalmol 2012;153: 196 –203 (DOI: 10.1016/j.ajo.2011.11.023)
3. Kauffman CA, Pappas PG, Patterson TF. Fungal infections associated with contaminated methylprednisolone injections. N Engl J Med. 2013 Jun 27;368(26):2495-500. doi: 10.1056/NEJMra1212617. Epub 2012 Oct 19. PMID: 23083312.
4. García M, Alonso JM, Berisa S, Ladrón de Guevara M, López C, Flox P, et al. Estado de situación de la elaboración por terceros en los Servicios de Farmacia.63º Congreso SEFH 2018. Palma de Mallorca. 8-10 Noviembre de 2018. [Consultado 14 junio 2022]. Disponible en: <https://www.sefh.es/eventos/63congreso/img/libro-comunicaciones-63Congreso.pdf> (Última consulta mayo 2022)
5. García Palomo M, Dávila Pousa C, Vila Clérigues N, Alonso Herreros JM. Sistema de Evaluación para Verificación se la Idoneidad de Elaboradores a Terceros. BOLETÍN FARMACOTECNIA 2022 VOL. 10 Nº 1. Ene-Mar 2022. [Consultado 14 junio 2022]. Disponible en: https://gruposedetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_2022-01-VOL10b.pdf
6. Autoridad Independiente de Responsabilidad Fiscal (AIReF). Gasto Hospitalario del Sistema Nacional de Salud: Farmacia e Inversión en Bienes de Equipo. Madrid Octubre 2020. [Consultado 14 junio 2022]. Disponible en <https://www.airef.es/wp-content/uploads/2020/10/SANIDAD/PDF-WEB-Gasto-hospitalario-del-SNS.pdf>.

7. Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. BOE número 065-2001 de 16/03/2001:9746-55.
8. MSSSI Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en los servicios de Farmacia Hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Junio 2014. [Consultado 14 junio 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>
9. Alonso Domínguez MT, Alonso Herreros JM, Abellón Ruiz J. Desarrollo autonómico de las normas de correcta fabricación y su influencia en la Farmacia Hospitalaria. Rev. OFIL·ILAPHAR 2019,29;3:210-215. [Consultado 14 junio 2022]. Disponible en: <https://ilaphar.org/wp-content/uploads/2019/08/Original-6-OFIL-29-3.pdf>
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas (INFORME/V1/23052013). [Consultado 14 junio 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/PRP-AEMPS-DEF-mayo13.pdf?x55286>
11. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Procedimiento de Gestión de Medicamentos CAR-T. SEFH 2019. [Consultado 14 junio 2022]. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/2019/PROCEDIMIENTO_DE_GESTIN_DE_MEDICAMENTOS_CAR-T.pdf
12. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. INSHT Madrid 2016. [Consultado 14 junio 2022]. Disponible en: <https://www.insst.es/documentacion/catalogo-de-publicaciones/medicamentos-peligrosos.-medidas-de-prevencion-para-su-preparacion-y-administracion>
13. Fuentes Irigoyen R, Tornero Torres O, Tejada González P. Peligros para la salud de las materias primas y medidas de protección ante la exposición laboral en la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales. Rev. OFIL 2018, 28;1:62-76. [Consultado 14 junio 2022]. Disponible en: <https://ilaphar.org/wp-content/uploads/2018/04/Rev-OFIL-VOL-28-1-2018.pdf>
14. Alonso Herreros JM. Riesgos laborales en los laboratorios de un servicio de farmacia hospitalaria. En "Manipulación de Medicamentos Peligrosos". Curso Precongreso. 64 Congreso Nacional de la SEFH. Gijón 4-7 octubre 2016. Disponible en: https://61congreso.sefh.es/ponencias/03_JM-Alonso_riesgos-laborales.pdf (Última consulta mayo de 2022)
15. INSHT. NTP 135: Seguridad en el laboratorio. "Cuestionario de Seguridad". [Consultado 14 junio 2022]. Disponible en: https://www.insst.es/documents/94886/326801/ntp_135.pdf/319e68f6-1de4-426c-8416-ef957c715584
16. Decreto 226/2005, de 13 de diciembre, por el que se regula el procedimiento de verificación del cumplimiento por parte de las oficinas de farmacia y de los servicios farmacéuticos de los requisitos necesarios para la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales, así como el procedimiento de autorización de la elaboración por terceros. Consejería de Sanidad. Boletín oficial de Canarias Número 249
17. Ribas J, Codina G. Planificación y organización de un servicio de farmacia hospitalaria. En Domínguez-Gil A, Bonal J (Directores). Farmacia Hospitalaria. EMISA (Madrid) 1990. Pág 6.

18. Molero R, Acosta M. Planificación y organización de un servicio de farmacia hospitalaria. Gamundi Planas (coordinadora) Farmacia Hospitalaria (3ª edición). Doyma (Madrid) 2002. [Consultado 14 junio 2022]. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap11.pdf?ts=20220130120339>
19. García Salom P, López Briz E, Moya Gil A, Ferriols Lisart F, Vila Clérigues N et al. Guía para la adaptación de las Buenas Prácticas en la Preparación y manipulación de Medicamentos en la Comunidad Valenciana (Instalaciones). Generalitat Valenciana 2016. [Consultado 14 junio 2022]. Disponible en <http://www.san.gva.es/documents/152919/6641297/GUIA+MANIPULACI%C3%93N+MEDICAMENTOS+EN+HOSPITALES+%28INSTALACIONES%29-2.pdf>
20. García Salom P, López Briz E, Moya Gil A, Ferriols Lisart F, Vila Clérigues N et al. Guía para la adaptación de las Buenas Practicas en la Preparación y manipulación de Medicamentos en la Comunidad Valenciana. (Equipamiento). [Consultado 14 junio 2022]. Disponible en: <http://www.san.gva.es/documents/152919/6641297/GUIA+-+EQUIPAMIENTO+.pdf>
21. Bryan R, Aronson JK, Williams A, Jordan S. The problem of look-alike, sound-alike name errors: Drivers and solutions. Br J Clin Pharmacol. 2021 Feb;87(2):386-394. doi: 10.1111/bcp.14285. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32198938.
22. INSHT. NTP 725: Seguridad en el laboratorio: almacenamiento de productos químicos. [Consultado 14 junio 2022]. Disponible en: https://www.insst.es/documents/94886/327446/ntp_725.pdf/8d7db0e4-c89d-4b56-94da-c554b1abee32
23. INSHT. Almacenamiento de productos químicos. Madrid, diciembre 2014. [Consultado 14 junio 2022]. Disponible en: <https://www.insst.es/documents/94886/96076/Almacenamiento+de+productos+quimicos.pdf/87f75b14-b979-4745-8bb5-5f6cb7d49e53>
24. Grupo de Buenas Prácticas de Laboratorio. Ministerio de Sanidad. Programa de Cumplimiento se las Buenas Prácticas de Laboratorio. Madrid 2014. [Consultado 14 junio 2022]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPL/docs/BPL-01_programa-cumplimiento.pdf?x21127
25. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. RECOMENDACIONES DE LA S.E.F.H. SOBRE RE-ENVASADO DE MEDICAMENTOS SOLIDOS Y LIQUIDOS ORALES. (Madrid, Junio de 1997). [Consultado 14 junio 2022]. Disponible en <https://www.sefh.es/normas/norma6.pdf>
26. Grupo de Trabajo Farmacotecnia SEFH. Período de validez y caducidad de formas farmacéuticas no estériles orales líquidas. Farmacotecnia Boletín Informativo 2015, 4; 1 : 1-4. [Consultado 14 junio 2022]. Disponible en: https://gruposedetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_1_2015.pdf
27. Alonso Herreros JM, Cercós Lletí AC, Gaspar Carreño ML, González-Haba Peña E, Márquez Peiró J, Pernía López MS. Estructura para la manipulación segura de Medicamentos Peligrosos: recomendaciones sobre instalaciones, sistemas cerrados y equipos de protección individual. En: Medicamentos Peligrosos. Monografías de Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria SEFH. 2016. [Consultado 14 junio 2022]. Disponible en https://www.sefh.es/fichadjuntos/Monografías_FH_Medicamentos_Peligrosos.pdf
28. Alonso Herreros JM, Cercós Lletí AC. Manipulación De Medicamentos Peligrosos No Estériles. Farmacotecnia Boletín Informativo 2018, 8; 1: 1-2. [Consultado 14 junio 2022]. Disponible en: https://gruposedetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_Ene_2018_vC2.pdf

29. <https://www.europapress.es/comunitat-valenciana/noticia-patentan-maquina-reenvasar-medicamentos-peligrosos-hospitales-riesgo-20190721145053.html>
30. Crauste-Manciet S, Sessink PJ, Ferrari S, Jomier JY, Brossard D. Environmental contamination with cytotoxic drugs in healthcare using positive air pressure isolators. *Ann Occup Hyg.* 2005 Oct;49(7):619-28. doi: 10.1093/annhyg/mei045. Epub 2005 Aug 26. PMID: 16126757.
31. Dekyndt B, Décaudin B, Lannoy D, Odou P. Economic assessment of aseptic compounding rooms in hospital pharmacies in five European countries. *J Oncol Pharm Pract.* 2015 Apr;21(2):102-10. doi: 10.1177/1078155214520820. Epub 2014 Feb 10. PMID: 24519187.
32. Midcalf B (ed). *Pharmaceutical Isolators: A Guide to Their Application, Design and Control.* Pharmaceutical Press, Londres, mayo 2004. ISBN 978-0853695738



farmacotecnia

Grupo de trabajo Farmacotecnia de la sefh

4


PREPARACIONES ORALES LIQUIDAS PARA PACIENTES PEDIATRICOS O CON PROBLEMAS DE DEGLUCIÓN



Carmen Cañete Ramirez

Hospital Materno infantil de Vall d'Hebron. Barcelona





1	INTRODUCCIÓN
2.	DEFINICIONES
3.	SELECCIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO
4.	VEHÍCULOS UTILIZADOS EN FORMULAS ORALES LÍQUIDAS
5.	EXCIPIENTES UTILIZADOS EN FORMULAS ORALES LÍQUIDAS
6.	ELABORACIÓN DE FORMULAS ORALES LÍQUIDAS
7.	VALIDACIÓN GALÉNICA Y CONTROL DE CALIDAD
8.	PERIODO DE VALIDEZ Y CADUCIDAD
9.	ENVASADO Y ETIQUETADO
10.	RESUMEN
11.	BIBLIOGRAFÍA

1 INTRODUCCIÓN

La preparación de medicamentos en formula oral líquida (FOL) es una práctica muy habitual en los servicios de farmacia hospitalaria (SFH) y oficinas de farmacia para cubrir las necesidades específicas de un determinado paciente o grupos de pacientes. Esto es debido principalmente a dos motivos:

- Ausencia de medicamentos disponibles en una forma farmacéutica líquida, o en una concentración adecuada para el paciente.
- Necesidad de elaborar una preparación apropiada para nuestro paciente debido a intolerancia, alergia o contraindicación de excipientes que contienen los medicamentos comerciales.

Este hecho es especialmente importante en los *pacientes pediátricos*, donde uno de los problemas de la terapéutica en esta población es el déficit de medicamentos disponibles en una forma farmacéutica, composición y/o concentración adecuada. Hay que tener en cuenta que los diferentes grupos de edad que abarca la población pediátrica requieren dosis muy distintas del mismo principio activo debido no sólo a la variación de peso o superficie corporal del paciente, sino también a las diferencias en la farmacocinética o farmacodinamia. Por lo tanto, cuando un medicamento se va a utilizar en todos los grupos de edad pediátrica, se necesita contar con diferentes formas farmacéuticas que proporcionen distintas dosis y concentraciones del medicamento para asegurar una dosificación fácil, exacta y segura. Según las recomendaciones de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) las formas líquidas son las formulaciones orales de elección en niños de 0-5 años, y a partir de los 5 años tanto las formas sólidas como las líquidas se aceptan por igual. Se estima que un niño es capaz de tragar cápsulas y comprimidos a partir de los 6 años de edad, aunque resulta muy variable ya que depende del desarrollo físico, la habilidad de coordinar, el desarrollo psicológico y la capacidad de comprensión.^{1,2,3,4}

Otro grupo de pacientes que pueden beneficiarse de la preparación de medicamentos en forma líquida oral son los *pacientes con problemas de deglución*, que engloban patologías muy diversas como accidentes cerebrovasculares, patologías neurológicas como la demencia, alzheimer, enfermedad de parkinson, y tumores orofaríngeos y esofágicos entre otras patologías. En este grupo de pacientes, a menudo solo disponemos de medicamentos comercializados en formas sólidas y nos vemos obligados a adecuar el medicamento para poder administrarlo de manera segura. La dispersión del comprimido es un método más fiable y seguro que la trituración, sin embargo, la formulación de una preparación líquida es el procedimiento más idóneo para estos casos. El farmacéutico debe valorar las necesidades del paciente y preparar la medicación en forma de fluidos más espesos para asegurar una administración segura y minimizar el riesgo de neumonía por aspiración y asfixia.^{5,6}

Las FOL presentan grandes *ventajas*, entre las que destacamos:

- Son las formas farmacéuticas más idóneas para pacientes pediátricos o con dificultades de deglución.
- Permiten una dosificación flexible, de manera que podemos adaptar la posología por Kg de peso o superficie corporal del paciente.
- Son de fácil administración.

- Permiten adaptar la composición a las características específicas de cada paciente como alergias, contraindicaciones e intolerancia a determinados excipientes.
- Favorecen la disolución del principio activo mejorando la absorción y la acción terapéutica.

Pero presentan una serie de *inconvenientes* que debemos tener en cuenta:

- El volumen de administración: se recomienda administrar como máximo un volumen de 5 ml en pacientes menores de 5 años y un volumen de 10 ml a partir de 5 años.
- Pueden presentar problemas de compatibilidad e interacción físico-química y galénica entre sus componentes.
- Suelen presentar un periodo de validez inferior respecto a las formulaciones orales sólidas, ya que los medicamentos en solución o suspensión se degradan más fácilmente que las formas sólidas.
- Mayor susceptibilidad de contaminación microbiológica.
- El sabor desagradable se aprecia mas fácilmente.

La formulación magistral nos permite elaborar un medicamento adaptado a las necesidades de nuestro paciente. Sin embargo, en formulación pediátrica, debemos tener como objetivo la unificación de criterios para evitar disparidad en las FOL utilizadas y evitar posibles errores de medicación en las diferentes transiciones asistenciales (urgencias, ingreso, alta hospitalaria) debido a la posible utilización de distintas formulaciones con concentraciones distintas. En este sentido, el Formulario Nacional dispone de un apartado específico de fórmulas pediátricas en el que se tiene en cuenta la concentración más adecuada para la dosificación en pediatría, así como los excipientes recomendados para esta población. Además, las sociedades científicas deberían acordar las FOL pediátricas con el objetivo de unificar criterios y aportar seguridad en el paciente.

2 DEFINICIONES

La Real Farmacopea Española (RFE) define las preparaciones líquidas para uso oral como “*disoluciones, emulsiones o suspensiones que contienen uno o más principios activos en un vehículo apropiado; sin embargo, pueden estar constituidas por principios activos líquidos que se utilizan como tales (líquidos orales)*”.⁷ Las FOL que se elaboran con más frecuencia en la práctica diaria son las soluciones, suspensiones y jarabes:⁸

- *Solución*: mezcla, química y físicamente homogénea, de dos o más sustancias en la que el solvente es líquido y el soluto es sólido o líquido.
- *Suspensión*: sistema disperso heterogéneo constituido por partículas de un sólido insoluble (fase dispersa) de tamaño de partícula mayor de 0,1 mm, dispersadas en un líquido (medio dispersante).
- *Jarabe*: preparación acuosa de uso oral caracterizada por un sabor dulce y consistencia viscosa. Puede contener sacarosa a una concentración de al menos 45 % p/p. Su sabor dulce se puede obtener también utilizando otros polioles o agentes edulcorantes.

Idealmente, la FOL de elección sería aquella en la cual el principio activo se encuentra en solución en un vehículo lo más inerte posible, como sería el agua. Pero con frecuencia debemos utilizar varios excipientes para poder garantizar la estabilidad tanto físico-química como microbiológica del preparado. Por este motivo en las FOL, además del principio activo y el vehículo, podemos encontrar excipientes como conservantes, correctores de pH, cosolventes, edulcorantes y antioxidantes entre otros. El objetivo final es obtener un medicamento eficaz, estable, cómodo de administrar y bien tolerado que cumpla con las normas que aseguren la calidad exigida para este tipo de preparaciones.

3 SELECCIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

Siempre que sea posible se recomienda partir de *materia prima* como fuente del principio activo, que deberá adquirirse a los laboratorios acreditados como fabricantes, importadores o distribuidoras de principios activos farmacéuticos por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). La relación de dichos laboratorios y materias primas disponibles en España que suministran dichas empresas puede consultarse en la página web específica de la AEMPS: *RUESA (Registro Unificado de Empresas de Sustancias Activas)*.^{9,3}

Los laboratorios, además de proporcionar el certificado de análisis, aportan información importante como las fichas de seguridad que establecen la peligrosidad y las condiciones de manipulación y datos fisicoquímicos como la solubilidad, pH o incompatibilidades. Antes de adquirir la materia prima, además, debemos tener en cuenta aspectos como el grado de hidratación de la molécula, si es una base o una sal, para poder elaborar correctamente la fórmula magistral.

Pero en ocasiones nos encontramos que los laboratorios autorizados por la AEMPS para el suministro de materias primas no siempre disponen de todos los principios activos demandados. En estos casos, la utilización de *medicamentos comerciales* puede ser una alternativa factible como fuente del principio activo para la elaboración de fórmulas magistrales.

Aunque el RD 175/2001 no contempla esta posibilidad, la Guía de Buenas Prácticas de Preparación en los SFH (GBPP) especifica que *la preparación de formas líquidas a partir de medicamentos comercializados es una práctica habitual para poder adaptar el medicamento a las necesidades especiales de determinados pacientes para su correcta dosificación y administración especialmente en pacientes pediátricos, ancianos con dificultades de deglución, administración por sondas y por ostomías*.¹⁰

La selección del medicamento y la forma farmacéutica de partida deberá establecerse en función de cada preparado, su estabilidad y las características del paciente. De manera que si utilizamos un medicamento comercial como fuente de principio activo tendremos en cuenta los excipientes que contiene, no sólo porque puede contener excipientes inadecuados para el paciente (especialmente en pacientes pediátricos) o inadecuados para la vía de administración a la que va destinada nuestro preparado (vía oral), sino también porque pueden afectar a la estabilidad y características físico-químicas de la FOL.¹⁰

Las *formas farmacéuticas sólidas*, como los comprimidos y las cápsulas, son las formas de dosificación más utilizadas y son las de primera elección por ser la vía de administración autorizada y ser la forma de dosificación más numerosa comercializada por la industria farmacéutica.¹¹

Pueden contener excipientes que afecten a la solubilidad del preparado final y que nos obliguen a elaborar una suspensión a pesar de que el principio activo presente una solubilidad excelente en el vehículo utilizado. Además, pueden contener excipientes que modifiquen el pH del preparado con lo que se puede ver afectada la estabilidad del preparado.^{2,3}

También podemos partir de un medicamento comercial en forma líquida como puede ser un *inyectable*. Esta práctica suele tener un coste más elevado, pero presenta la ventaja que partimos generalmente del medicamento en solución. No obstante, debemos tener en cuenta otros aspectos como son la palatabilidad, el pH, la osmolaridad, y la forma en la que se encuentra el principio activo (sal o éster), que puede afectar a su biodisponibilidad oral. Además, hay que tener en cuenta que la estabilidad de la solución inyectable se puede ver comprometida al diluirla para preparar la FOL.^{2,3}

A continuación, destacamos una serie de aspectos a valorar a la hora de considerar una especialidad farmacéutica parenteral como fuente de principio activo para una FOL:¹¹

- Revisión de la ficha técnica, forma del principio activo y composición cualitativa de excipientes.
- Si la forma inyectable del medicamento es la misma que la forma oral (p.e. clorhidrato de labetalol, clorhidrato de ondansetrón) se puede suponer que el fármaco también se absorberá a partir de la formulación inyectable.
- La forma inyectable de fármacos degradados químicamente por el ácido gástrico no es apta para la administración oral. Tampoco se recomiendan los principios activos con elevado metabolismo de primer paso, ya que puede suponer la necesidad de administrar un volumen muy elevado del inyectable.
- Las presentaciones parenterales comercializadas en solución acuosa nos facilitan información sobre la solubilidad y estabilidad físico-química del principio activo en agua y los posibles conservantes y correctores de pH que contienen.
- Si se realiza una dilución de la solución inicial de la presentación comercial puede variar el pH, por lo que debemos conocer el rango de pH de estabilidad del principio activo para evitar su posible degradación y/o pérdida de actividad. En el caso que contenga conservantes, podemos disminuir la concentración del conservante y que éste también pierda su actividad.
- Es necesario comprobar que el inyectable no contenga excipientes no aptos para el paciente, lo que es especialmente importante en pediatría.

4 VEHICULOS UTILIZADOS EN FOL

La elaboración de una FOL requiere la utilización de sustancias auxiliares o excipientes, que contribuyan a que el principio activo se formule de forma estable, eficaz y segura.

La ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (Ley 29/2006) define el excipiente como *“aquella materia que, incluida en las formas galénicas, se añade a los principios activos o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades físico-químicas del medicamento y su biodisponibilidad”*

El desarrollo de una nueva formulación supone una correcta selección y utilización de los excipientes; además, desde el punto de vista de seguridad, las formulaciones deben ser lo más simples posible, reduciendo al máximo el número de excipientes utilizados.^{2,3,11,12}

En una FOL el excipiente mayoritario y que juega un papel primordial es el *vehículo* ya que posibilita la adaptación posológica de medicamentos a la población pediátrica y a pacientes con problemas de deglución. Este debe elegirse teniendo en cuenta la naturaleza del principio o principios activos y para proporcionar características organolépticas apropiadas para el uso al que se destina la preparación.

4.1. AGUA:

Es el vehículo más utilizado debido a sus propiedades físico-químicas y se considera el disolvente universal. Debe utilizarse un agua debidamente tratada a la que se le hayan eliminado todo tipo de impurezas, siendo el *agua purificada* la calidad mínima del agua utilizada como vehículo para formas farmacéuticas orales. Debemos tener en cuenta que, a pesar de su purificación, el agua es un medio de cultivo ideal para la proliferación de microorganismos y por este motivo se recomienda añadir conservantes.¹³

4.2. VEHÍCULOS QUE CONTIENEN SACAROSA:

Un jarabe es una preparación acuosa de uso oral que contiene sacarosa y que se caracteriza por tener un sabor dulce y consistencia viscosa. Es un vehículo ampliamente utilizado, apropiado para principios activos hidrosolubles.^{11,12}

Como hemos comentado, los componentes de un jarabe son:

- *Agua purificada*
- *Sacarosa*: Habitualmente los jarabes contienen sacarosa en un rango del 60-80% p/v. Esta elevada concentración de sacarosa y la poca disponibilidad del agua (baja actividad del agua) le confiere propiedades conservantes.

Hay que tener en cuenta que *en el caso de diluir un jarabe deberíamos añadir conservantes*. Los más utilizados son:

- Asociación de parabenos (metilparaben y propilparaben en una ratio 8:2) a concentración 0,1-0,2%.
- Ácido benzoico o benzoato sódico al 0,1-0,2%.
- Sorbato potásico al 0,1-0,2%.

Recientemente el Formulario Nacional (FN) ha publicado la monografía del *Agua conservante sin propilenglicol* (pH: 4,5-5,5; contiene metilparaben 0,08% y propilparaben 0,02%) que es una solución adecuada para elaborar las FOL que precisan conservantes.

Algunos proveedores de materias primas disponen de jarabes elaborados que ya contienen conservantes. Es importante consultar los certificados de análisis correspondientes porque la incorporación de conservantes da lugar a distintos pH según el conservante utilizado (p.e. la utilización de sales sódicas de parabenos tiene un pH mayor que cuando se utilizan en forma de base) y puede alterarse la solubilidad y la estabilidad del principio activo.

4.3. POLIALCOHOLES:

El *sorbitol* se puede utilizar en solución al 70% como vehículo de formas farmacéuticas orales. Es un monosacárido que no se absorbe en el tracto digestivo, y por este motivo se utiliza como alternativa a la sacarosa en pacientes diabéticos. No obstante, puede tener un efecto laxante a dosis altas.

4.4. DERIVADOS DE LA CELULOSA:

La *metilcelulosa*, *carboximetilcelulosa*, *hidroxipropilcelulosa* y *hidroxipropilmetilcelulosa* suelen utilizarse como agentes suspensores y viscosizantes. Se utilizan como vehículos de principios activos insolubles en agua, inestables en disolución o de sabor desagradable. Se hinchan en contacto con el agua dando lugar a soluciones coloidales de consistencia viscosa. Habitualmente se utilizan al 1%, y los distintos derivados de la celulosa presentan estabilidad a un rango de pH diferente (tabla 1):

Tabla 1. Viscosizantes y rango de pH

DERIVADOS CELULOSA	pH solución 1 %	Rango de pH que soporta la solución
Metilcelulosa	5,5-8	2-12
Carboximetilcelulosa	6-8	4-10
Hidroxipropilcelulosa	5-8,5	2-11
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,5-8	3-11

4.5. VEHÍCULOS ELABORADOS:

Los proveedores de materias primas suelen disponer de vehículos ya elaborados que contienen varios excipientes, con propiedades fundamentalmente suspensoras y edulcorantes, que nos permiten dispersar los principios activos y obtener unas formulaciones fáciles de preparar y con excelentes características organolépticas. Estos vehículos presentan la ventaja que habitualmente disponen de estudios de estabilidad físico-química y microbiológica de distintas formulaciones. Pero como inconveniente suelen tener un coste mas elevado y un número considerable de excipientes, además pueden contener algún excipiente que no sea apropiado para nuestro paciente.

En la tabla 2 se muestran los diferentes vehículos para vía oral descritos en el Formulario Nacional (FN) y en la farmacopea USP ^{8,11,12}

Tabla 2. Composición y características de vehículos

VEHICULO	pH	COMPOSICIÓN	CARACTERÍSTICAS
Jarabe simple 84% p/v FN	*	Sacarosa 640 g, agua purificada 360 g	Vehículo para principios activos hidrosolubles
Jarabe simple 84% p/v con conservante FN	5-6	Sacarosa 640 g, agua purificada 360 g, metilparaben 0,6 g, propilparaben 0,15 g	Vehículo para principios activos hidrosolubles, con conservantes (parabenos 0,1% p/v)
Jarabe de ácido cítrico USP	2,5	Ácido cítrico 1 g disuelto en 1 ml de agua purificada, 1 ml de esencia de limón, jarabe csp. 100 ml. En caso de diluir este jarabe considerar añadir conservantes que sean estables a pH ácido.	Vehículo para principios activos hidrosolubles, estables a pH ácidos

VEHICULO	pH	COMPOSICIÓN	CARACTERÍSTICAS
Vehículo para soluciones orales USP	4 – 5	Sacarosa 850 g, glicerina 5 g, sorbitol 5 g, fosfato sódico dibásico 120 mg, ácido cítrico 200 mg, sorbato potásico 100 mg, metilparaben 100 mg, agua purificada csp. 100 ml	Vehículo para principios activos hidrosolubles
Vehículo para suspensiones orales USP	4 – 5	Celulosa microcristalina 800 mg, goma xantan 200mg, carragenanos 150 mg, carboximetilcelulosa sódica 25 mg, ácido cítrico 250 mg, sodio fosfato bibásico 120 mg, metilparaben 100 mg, agua purificada csp. 100 ml	Vehículo para principios activos no hidrosolubles
Vehículo para suspensión estructurada USP	*	Sorbato potásico 0,15 g, goma xantan 0,15 g, ácido cítrico anhidro 0,15 g, sacarosa 20 g, agua purificada csp. 100 ml	Vehículo para principios activos no hidrosolubles
Vehículo para soluciones orales, sin azúcar USP	4 – 5	Goma xantan 50 mg, glicerina 10 ml, sorbitol 25 ml, sacarina sódica 100 mg, ácido cítrico monohidrato 1,5 g, citrato sódico 2 g, metilparaben 100 mg, potasio sorbato 100 mg, agua purificada csp. 100 ml	Vehículo para principios activos hidrosolubles
Vehículo para suspensión estructurada sin azúcar USP	*	Goma xantan 0,2 g, sacarina sódica 0,2 g, sorbato potásico 0,15 g, ácido cítrico 0,1 g, sorbitol 2 g, manitol 2 g, glicerina 2 ml, agua purificada csp. 100 ml	Vehículo para principios activos no hidrosolubles
vehículo líquido oral anhidro USP	*	Sacarina 100 mg, butilhidroxitolueno (BHT) 100 mg, aceite de almendras csp. 100 ml (en caso necesario se puede añadir una esencia miscible en aceite)	Vehículo para principios activos susceptibles a hidrólisis

* Sin especificar en la fuente referenciada

En la selección del vehículo para la elaboración de una FOL, debemos tener en cuenta varios factores entre los que destacamos:^{11,12}

- *Polaridad:* Debe ser lo más parecida a la del soluto. En sustancias hidrófilas elegiremos como vehículo el agua o disolventes no acuosos pero que sean hidrosolubles o hidromiscibles, y en sustancias hidrófobas seleccionaremos vehículos no polares.
- *pH:* El vehículo debe proporcionar un pH adecuado para garantizar la solubilidad y/o estabilidad del principio activo. *El pH se considera un factor crítico para los medicamentos que se encuentran en formas líquidas acuosas.* Cada principio activo tiene un rango de pH en el que presenta su máxima estabilidad, y fuera de ese rango puede perder su actividad. Pero no podemos olvidar la tolerancia fisiológica del preparado, ya que desde un punto de vista fisiológico el pH óptimo debería ser neutro o ligeramente ácido. Los preparados alcalinos se han asociado a sabores desagradables, y los preparados con valores de pH inferiores a 3-4 sólo estarían indicados si la solución carece de capacidad buffer.¹⁴
- *Características fisicoquímicas del principio activo:* Debemos evitar vehículos acuosos para principios activos susceptibles a hidrólisis (p.e. el ácido acetilsalicílico). En estos casos podemos utilizar el vehículo líquido oral anhidro USP.

En el desarrollo de soluciones orales es importante intentar minimizar el volumen de dosis a administrar. Por consiguiente, la solubilidad acuosa de los principios activos puede ser un factor limitante para conseguir la concentración adecuada del principio activo. Algunas medidas para aumentar la solubilidad y, por consiguiente, la concentración del principio activo incluye la utilización de cosolventes y el ajuste del pH. No obstante, deberemos tener en cuenta que el preparado debe ser seguro y bien tolerado.¹⁴

Si no es posible solubilizar el principio activo deberemos escoger una formulación en forma de suspensión. Éstas también pueden resultar útiles con principios activos que presenten un gusto

amargo, ya que la cantidad de principio activo en solución se ve minimizada. Además, otra ventaja de las suspensiones es que el volumen de la dosis a administrar se puede reducir porque podemos elaborar un preparado más concentrado.

5 EXCIPIENTES UTILIZADOS EN FOL

Las preparaciones líquidas para uso oral, como hemos comentado anteriormente, suelen contener varios excipientes con la finalidad de garantizar la estabilidad físico-química y microbiológica del medicamento, así como la palatabilidad y aceptación por parte del paciente.

Las características químicas, físicas y microbiológicas del medicamento se ven directamente afectadas por los excipientes, sus concentraciones e interacciones con el principio activo y entre ellos. Por este motivo es imprescindible conocer bien las características de cada uno de los excipientes que podemos utilizar en la preparación de FOL, entre los que destacamos agentes solubilizantes, conservantes antimicrobianos, antioxidantes, correctores de pH, edulcorantes, colorantes y saborizantes; todos ellos autorizados por la Autoridad competente.¹⁴

Los excipientes, a pesar de ser consideradas sustancias que no tienen acción farmacológica alguna, pueden ocasionar efectos adversos graves en determinados grupos de pacientes y es muy importante tenerlo en cuenta antes de preparar una FOL. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos, ya que pueden tener un metabolismo inmaduro o limitado para ciertos excipientes y en consecuencia pueden presentar toxicidad a esta sustancia. A continuación, se describen las características de los excipientes más utilizados, así como las precauciones a tener en cuenta en determinados grupos de edad y en determinados grupos de pacientes por sus patologías de base.^{2,3,12,13,14,15}

5.1. COSOLVENTES:

Permiten la solubilización de principios activos que, generalmente, son insolubles en agua.

5.1.1. ETANOL:

Su función principal es la de solvente para principios activos insolubles en agua o que sufren hidrólisis, aunque también tiene propiedades antimicrobianas. Se recomienda evitarlo, especialmente en pediatría, o utilizarlo en la mínima cantidad posible debido a los efectos adversos que conlleva su uso. El etanol tiene efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) cuando sobrepasa la dosis máxima, produciendo depresión respiratoria y del SNC, así como toxicidad cardiovascular. Además, puede alterar la absorción y/o metabolismo de fármacos, por lo que podría interaccionar con otros medicamentos que esté tomando el paciente. A efectos prácticos, podemos minimizar el contenido de etanol añadiendo otro solvente que sea menos tóxico, como la glicerina.^{12,13}

En función de la edad del paciente al que vaya destinada la FOL existe una cantidad límite de etanol en la fórmula que no debe excederse:

- Adultos y niños >12 años: no debe exceder el 10%.
- Niños 6-12 años: no debe exceder el 5%.
- Niños < 6 años: no debe ser superior al 0,5%.

La EMA establece un límite recomendado de 75 mg/kg/día para niños > 6 años y de 6mg/kg/día para niños < 6 años.

Además, hay poblaciones en las que debe utilizarse con precaución o está contraindicado como es el caso de diabéticos o pacientes alcohólicos o en tratamiento con medicamentos que den lugar a una reacción tipo disulfiram.

5.1.2. PROPILENGLICOL:

Es solvente de principios activos que no son solubles en agua, y además presenta propiedades humectantes y antimicrobianas. Se recomienda evitar en niños < 4 años porque todavía no pueden metabolizarlo completamente y puede producir toxicidad a nivel del SNC. Además, también puede tener un efecto laxante debido a la elevada osmolaridad.¹³

La cantidad límite recomendada es de 1 mg/kg/día en neonatos, 50 mg/kg/día en niños < 5 años y 500 mg/kg/día en adultos.

Hay que evitar la administración simultánea con otros excipientes que se metabolizan por la misma vía metabólica, como el etanol, ya que ambos son sustratos del alcohol deshidrogenasa.

5.1.2. GLICEROL:

Se utiliza como solvente, edulcorante, viscosizante y conservante. A altas concentraciones puede provocar molestias gastrointestinales como mucositis en el estómago o diarrea, por lo que se debe limitar la dosis en pediatría.¹³ Se recomienda una cantidad límite de 1 – 1,5 g/kg/día sin exceder los 10 g/dosis.

5.1.2. POLIETILENGLICOL:

Es una sustancia polar e hidrosoluble que se utiliza como cosolvente, agente suspensor y viscosizante. El más utilizado en formulaciones líquidas es el PEG 400. Se debe utilizar con precaución en pediatría, especialmente en neonatos y lactantes, ya que puede tener un efecto laxante y producir nefrotoxicidad.¹³ Se recomienda una cantidad límite de 10 mg/kg/día.

5.2. CONSERVANTES:

Se utilizan para prevenir o inhibir el crecimiento de microorganismos que pueden producir un riesgo de contaminación del medicamento. La proliferación de microorganismos se puede producir durante las condiciones de uso del producto por parte del paciente, lo que es especialmente relevante en los preparados multidosis de FOL.¹⁶

La temperatura en la que se almacena el medicamento también afecta a la actividad del conservante, siendo la conservación en nevera la que favorece una mayor actividad antimicrobiana. El nivel de eficacia del conservante variara teniendo en cuenta la estructura química del conservante, su concentración, las características del medicamento (especialmente el pH) y si existe una contaminación microbiana inicial.¹⁶ A continuación, se muestran los conservantes más utilizados, la concentración recomendada para cada uno de ellos y el rango de pH óptimo en el cual mantienen su actividad antimicrobiana (tabla 3).^{12,13}

Tabla 3. Conservantes y pH óptimo

CONSERVANTE	CONCENTRACIÓN	PH
Acido benzoico/Benzoato sódico	0,1-0,2 %	2,5-4,5
Ácido sórbico	0,05-0,2 %	4,5-6
Alcohol bencílico	1-2%	2,5-4,5
Metilparaben	0,01-0,2 %	4-8
Propilparaben	0,01-0,02 %	4-8

La adición de conservantes y antioxidantes en un producto medicinal debe estar justificada, y en caso necesario se debería usar la concentración más baja posible.¹⁶

El ácido benzoico y benzoatos no están recomendados en neonatos debido al riesgo de producir kernicterus por desplazar la bilirrubina de la albumina, con el consiguiente aumento de la bilirrubinemia y riesgo de kernicterus. La ingesta admitida en niños es de 5mg/kg/día.

El alcohol bencílico está contraindicado en neonatos y se recomienda evitar en niños < 3 años debido a su toxicidad en SNC. La cantidad límite en adultos es de 5 mg/kg/día.

En abril de 2013 la EMA publicó un documento sobre el uso de metilparaben y propilparaben como excipiente en productos medicinales para uso oral. En dicho documento concluían que el uso de metilparaben en concentraciones hasta 0,2% no suponía ningún riesgo para humanos incluyendo a toda la población pediátrica independientemente del grupo de edad. En cambio, propilparaben se recomienda evitar en neonatos porque puede producir hiperbilirrubinemia. La cantidad límite recomendada de propilparaben es de 2 mg/kg/día.¹⁷

5.3. ANTIOXIDANTES:

Se utilizan para reducir la oxidación de los principios activos y excipientes que contiene el medicamento. Disponemos de diferentes tipos de antioxidantes, según su mecanismo de acción (tabla 4):¹⁶

Tabla 4. Tipos de antioxidantes

TIPO	DEFINICIÓN	EJEMPLO
Antioxidantes verdaderos	Bloquean las reacciones de oxidación mediante radicales libres	Butilhidroxitolueno (BHT)
Agentes reductores	Tienen un potencial redox inferior al principio activo o excipiente que protegen	Acido ascórbico
Antioxidantes sinérgicos	Potencian el efecto antioxidante	Edetato sódico

En las FOL los antioxidantes más utilizados son el ácido ascórbico y el edetato sódico. El BHT no suele utilizarse, solamente en vehículos oleosos (poco habituales en la práctica diaria)

5.4. CORRECTORES DE PH:

El pH de una solución acuosa es un factor crítico que se debe tener en cuenta para todos los medicamentos que se encuentran en FOL. El efecto que el pH puede ejercer sobre la solubilidad condiciona de manera decisiva la estabilidad del medicamento.

Cuando el principio activo sólo es estable en un rango de pH muy estrecho, hay que recurrir al uso de una solución reguladora que mantenga el pH de máxima estabilidad del mismo.

Estos correctores de pH, también conocidos como *Tampón* o *Buffer*, son sistemas formados por uno o más componentes que estabilizan el pH de las soluciones, ya que resisten los cambios de pH que se producen cuando se añaden pequeñas cantidades de ácidos o bases. Generalmente están formados por un ácido débil y su base conjugada o por una base débil y su ácido conjugado. Algunos reguladores de pH más utilizados en FOL son:³

- *Ácido cítrico/Citrato sódico* (rango pH: 3-6).
- *Fosfato monosódico/fosfato disódico* (rango pH: 5,9-8).

Además de estas soluciones tampón generalmente en las FOL se utiliza el *ácido cítrico al 25%* para disminuir el pH de la solución y el *hidróxido sódico 1 N* para incrementar el valor.

5.5. EDULCORANTES¹³

5.5.1. SACAROSA:

Se utiliza ampliamente en formulaciones líquidas, como componente de los jarabes. Es un disacárido formado por glucosa y fructosa. No se recomienda en pacientes diabéticos y está contraindicado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa. En tratamientos prolongados puede aumentar el riesgo de caries dental.

5.5.2. SORBITOL:

Sustituye a la sacarosa en pacientes diabéticos, pero está contraindicado en pacientes con intolerancia a la fructosa porque el sorbitol se metaboliza a fructosa. Al no absorberse en el tracto digestivo puede provocar efectos adversos gastrointestinales. La cantidad límite recomendada es de 5 mg/kg/día en ≤ 2 años y de 140 mg/kg en > 2 años.

5.5.3. ASPARTAMO:

Su poder edulcorante es 180-200 veces superior a la sacarosa, y por este motivo es el edulcorante más utilizado. Hay que tener presente que está contraindicado en pacientes con fenilcetonuria. La cantidad límite diaria es de 40 mg/kg ya que puede producir reacciones de hipersensibilidad.

5.5.4. SACARINA:

Su poder edulcorante es 300-600 veces superior a la sacarosa, pero si no se utiliza de manera correcta puede dejar un sabor residual amargo. La intensidad del poder edulcorante a bajas concentraciones se puede potenciar añadiendo una sal sódica, ya que bloquea el sabor amargo.^{2,14} Se recomienda limitar la dosis en mujeres embarazadas y niños. Puede producir urticaria, eczema, fotosensibilización y molestias gastrointestinales, y la cantidad límite diaria es de 2,5 mg/kg.

5.6. COLORANTES:

No se recomienda su uso en medicamentos pediátricos porque se han asociado a reacciones de hipersensibilidad y otros efectos adversos.²

5.7. SABORIZANTES:

Disponemos tanto de productos naturales como productos obtenidos por síntesis química. Suelen tener una composición compleja. Internacionalmente, en la mayoría de los componentes

de los saborizantes para medicamentos se aceptan los criterios de pureza de saborizantes para uso alimentario.

El sabor de un componente en solución está asociado a ciertas estructuras químicas. Las aminas, amidas y otros componentes nitrogenados como los alcaloides suelen tener un gusto amargo, mientras que ciertas imidas tienen un gusto dulce. El objetivo consiste en obtener un equilibrio entre los cuatro sabores: ácido, dulce, salado y amargo.¹⁴

A la hora de elegir el saborizante más adecuado, hay que tener en cuenta tanto el sabor que queremos enmascarar como la patología a tratar.

En el tratamiento del dolor, fiebre, alergia e infecciones se prefiere la cereza, fresa, plátano o caramelo. En cambio, en el tratamiento de déficits de vitaminas y en patología digestiva es preferible el sabor cítrico.

A continuación, se muestran los saborizantes de elección según el sabor que queremos enmascarar (tabla 5).²

Tabla 5. Sabores y correctores del gusto

SABOR	SABORIZANTE QUE ENMASCARA EL GUSTO
Ácido	Cereza, cítricos, fresa
Alcalino	Plátano, caramelo, cereza, regaliz, melocotón
Amargo	Cereza, chocolate, regaliz, fresa, melocotón
Salado	Caramelo, cítricos, vainilla
Dulce	Plátano, caramelo, chocolate, vainilla

Los saborizantes para administración oral vienen especificados en su descripción y etiqueta como “uso oral” y también, en su mayoría, la edad pediátrica a partir de la cual se pueden utilizar (> de 4 años y > de 6 años) ya que suelen contener etanol y/o alcohol bencílico. Se debe consultar siempre la información técnica del laboratorio correspondiente.

A modo de resumen, se describen los excipientes considerados mas relevantes por los efectos adversos que pueden producir (tabla 6).^{12,13}

Tabla 6. Excipientes relevantes por sus efectos adversos y cantidades recomendadas

EXCIPIENTES	RECOMENDACIONES	INGESTA DIARIA ADMITIDA	EFECTOS ADVERSOS
Ácido benzoico, benzoatos (conservantes)	<ul style="list-style-type: none"> No recomendado en neonatos (riesgo kernicterus) 	5 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> Desplaza la bilirrubina de la albúmina, aumenta la bilirrubinemia y el riesgo de kernicterus
Alcohol bencílico (conservante)	<ul style="list-style-type: none"> Contraindicado en neonatos (metabolismo inmaduro) Evitar en niños < 3 años 	5mg/kg (adultos)	<ul style="list-style-type: none"> Acidosis metabólica, depresión respiratoria y del sistema nervioso central en neonatos y niños < 3 años
Aspartamo (edulcorante artificial)	<ul style="list-style-type: none"> Contraindicado en fenilcetonuria 	40 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> En pacientes con fenilcetonuria: daño cerebral
Etanol (solvente)	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda evitar en formulaciones pediátricas 	6 mg/kg (< 6 años) 75 mg/kg (> 6 años)	<ul style="list-style-type: none"> Depresión respiratoria y del sistema nervioso central, toxicidad cardiovascular
Glicerol (solvente, edulcorante, viscosizante)	<ul style="list-style-type: none"> Vigilar en pacientes pediátricos No exceder la dosis diaria de 1-1,5 g/kg 	10 g/dosis	<ul style="list-style-type: none"> Mucositis en estomago Diarrea y alteraciones electrolíticas

EXCIPIENTES	RECOMENDACIONES	INGESTA DIARIA ADMITIDA	EFECTOS ADVERSOS
Polietilenglicol (solvente, agente suspensor, viscosizante)	<ul style="list-style-type: none"> Precaución en neonatos y lactantes 	10 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> Nefrotoxicidad Molestias gastrointestinales Efecto laxante
Polisorbato 80 (humectante)	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda evitar en formulaciones pediátricas 	10 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> Síndrome E-ferol en neonatos: trombocitopenia, disfunción renal, hepatomegalia, colestasis, ascitis, hipotensión, acidosis metabólica
Propilenglicol (solvente, humectante)	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda evitar en niños < 4 años (vía metabólica limitada) 	1 mg/kg (neonatos) 50mg/kg (< 5 años) 500 mg/kg (adultos)	<ul style="list-style-type: none"> Depresión del sistema nervioso central Efecto laxante debido a la elevada osmolaridad tras la administración oral
Propilparaben (conservante)	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda evitar en neonatos 	2 mg/kg (aplicable a todas las edades, incluido neonatos)	<ul style="list-style-type: none"> Hiperbilirrubinemia en neonatos, reacciones de hipersensibilidad
Sacarina (edulcorante)	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda limitar la dosis diaria en mujeres embarazadas y niños 	2,5 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> Urticaria, eczema Fotosensibilización Molestias gastrointestinales
Sorbitol (diluyente y edulcorante)	<ul style="list-style-type: none"> Contraindicado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (se metaboliza a fructosa) 	5 mg/kg (≤ 2 años) 140 mg/kg (> 2 años)	<ul style="list-style-type: none"> Diarrea osmótica
Tartrazina, quinoleína, xantina (colorantes)	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda evitar en formulaciones pediátricas 	ND	<ul style="list-style-type: none"> Reacciones de hipersensibilidad

ND: No disponible

6 ELABORACIÓN DE FOL

Con la puesta en vigor del Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de formulas magistrales y preparados oficinales, se hace necesaria la implantación de un sistema de garantía de calidad. Para ello, el farmacéutico elaborador debe desarrollar Procedimientos Normalizados de Trabajo que garanticen la calidad del producto final.⁸

La AEMPS, para ofrecer al farmacéutico elaborador de medicamentos pautas procedimentales estrictas y reproducibles, introduce en el FN procedimientos de elaboración de formas farmacéuticas (PN/L/FF) de obligado cumplimiento para toda la formulación, teniendo en cuenta que constituyen exigencias mínimas y pueden ser adaptados según las peculiaridades de cada oficina de farmacia o SFH.^{3,8}

A continuación, se muestran los procedimientos de elaboración descritos en el FN para los diferentes tipos de FOL (tabla 7).

Tabla 7. Procedimientos de elaboración de FOL

FÓRMULA ORAL LÍQUIDA	PRODECIMIENTO DEL FN
Soluciones	PN/L/FF/007/00
Suspensiones	PN/L/FF/008/00
Jarabes	PN/L/FF/004/00

El farmacéutico debe desarrollar un *PN de elaboración y control* de la FM, que consiste en una descripción detallada de los procedimientos de elaboración, aspectos galénicos y perfil farmacoterapéutico correspondiente a las distintas FM elaboradas en su oficina de farmacia o SFH, con la finalidad de asegurar la calidad galénica y farmacoterapéutica de cada FM elaborada.^{3,8}

Constan de dos apartados en los que se recogen los siguientes datos:³

- Apartado galénico: contendrá la composición cualitativa y cuantitativa, la metodología o *modus operandi*, los controles analíticos que se deban realizar, el material de acondicionamiento necesario, las condiciones de conservación y la caducidad.
- Apartado farmacoterapéutico: incluirá la información detallada sobre el mecanismo de acción, indicaciones autorizadas en España, usos y posología, efectos secundarios, contraindicaciones y precauciones, bibliografía.

Cada vez que se elabore la FM recogida en el PN de elaboración y control, se deberá cumplimentar una *guía de elaboración, control y registro* que contendrá toda la información necesaria que permita conocer la trazabilidad completa de la preparación: número de registro/lote de la FM, cantidad preparada, fecha de elaboración, datos identificativos de las materias primas utilizadas (nombre, cantidad, lote y caducidad, proveedor), personal elaborador y utillaje utilizado, control de calidad, fecha de caducidad, decisión de aceptación o rechazo por el farmacéutico responsable y datos de la dispensación.⁸

7 VALIDACIÓN GALENICA Y CONTROL DE CALIDAD

Antes de realizar una preparación de un medicamento por primera vez, el servicio de farmacia debe llevar a cabo una *evaluación apropiada de los riesgos asociados* con el fin de determinar el nivel del sistema de calidad que debe aplicarse. Esta evaluación debe formar parte del expediente de información de producto de cada preparación.¹⁰

Los criterios de decisión para la evaluación de los riesgos se han agrupado en 6 categorías:¹⁰

- El proceso de preparación.
- La vía de administración.
- El perfil de seguridad del medicamento.
- La cantidad de unidades preparadas.
- La distribución de la preparación.
- La vulnerabilidad del preparado (estabilidad, conservación, acondicionamiento).

Teniendo en cuenta estos 6 criterios, el anexo 3 de la GBPP incluye una matriz de decisión para evaluar el riesgo de una preparación no estéril. Según el nivel de riesgo obtenido se establecen los requisitos necesarios para esa preparación (validación galénica y zona de elaboración).

Además, el farmacéutico debe conocer el objetivo terapéutico que debe cumplir, los productos de partida, el proceso de elaboración y las necesidades del paciente dentro de lo que se conoce como *calidad por diseño* de la preparación de medicamentos.¹⁸

La *validación galénica* se refiere a la realización de estudios de estabilidad de la forma farmacéutica de la preparación final y de los productos intermedios en base a los ensayos descritos

en la farmacopea de cada preparación durante su diseño y preparación para asegurar la calidad del producto final durante todo el periodo de validez, en su acondicionamiento y cumpliendo las indicaciones de conservación.¹⁰ *La validación galénica permite verificar, mediante documentos escritos, que el proceso realizado en los parámetros establecidos ofrece resultados eficaces y reproducibles para elaborar una preparación que cumpla las especificaciones y atributos de calidad predeterminados.*¹⁸

La validación del proceso conlleva la *evaluación de las propiedades galénicas de la preparación en las condiciones reales definidas desde el primer día hasta la fecha de máxima utilización asignada*. El hecho de reproducir una formulación publicada en bibliografía o un procedimiento facilitado por un compañero, no exime de la necesidad de realizar una validación galénica inicial. Las condiciones de nuestro laboratorio, el proveedor de la materia prima y excipientes, los equipos, el personal, etc., son variables que pueden influir en la preparación de la FM.¹⁸

Una formulación dispensada sin el consiguiente control de calidad puede tener consecuencias a la hora de su administración al paciente.¹⁹ Por este motivo, al elaborar una FOL por primera vez, debemos asegurarnos de que cumple los parámetros de calidad exigibles a lo largo de su periodo de validez.^{3,18} 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.¹⁰

En caso de urgencia, si no ha dado tiempo a realizar la validación galénica de la preparación, se recomienda entregar de forma temporal las preparaciones en unidades monodosis que contengan la dosis individualizada para el paciente; por ejemplo, en jeringas orales, jeringas precargadas para sonda o en contenedores monodosis para líquidos. Paralelamente a la dispensación, podemos realizar la validación galénica con una muestra de la misma elaboración.

^{10,18}

A continuación, se describen los ensayos establecidos para FOL en el Formulario Nacional y los correspondientes métodos analíticos de RFE³ (tabla 8)

Tabla 8. Ensayos de las formulas orales líquidas según la Real Farmacopea Española

FORMA FARMACÉUTICA	CONTROLES
SOLUCIONES	Caracteres organolépticos Verificación del peso y/o volumen Lotes: <ul style="list-style-type: none"> • Grado de coloración (RFE 2.2.22) • Limpidez y grado de opalescencia (RFE 2.2.1) • Densidad relativa (RFE 2.2.5) • pH (PN/L/CP/001/00) • Control microbiológico (RFE 5.1.4)

FORMA FARMACÉUTICA	CONTROLES
SUSPENSIONES	Caracteres organolépticos Verificación del peso y/o volumen Lotes: <ul style="list-style-type: none"> • Velocidad de sedimentación • Viscosidad (RFE 2.2.8) • Densidad relativa (RFE 2.2.5) • pH (PN/L/CP/001/00) • Control microbiológico (RFE 5.1.4)
JARABES	Caracteres organolépticos Verificación del peso y/o volumen Lotes: <ul style="list-style-type: none"> • Grado de coloración (RFE 2.2.22) • Limpidez y grado de opalescencia (RFE 2.2.1) • Densidad relativa (RFE 2.2.5) • pH (PN/L/CP/001/00) • Control microbiológico (RFE 5.1.4)

A pesar que la determinación del pH solamente se indica como control de calidad de soluciones, suspensiones y jarabes elaboradas en lotes, queremos destacar la importancia del control de pH en todas las elaboraciones, incluyendo la elaboración de una FM destinada a un solo paciente.

Como ya hemos comentado, el pH de una solución acuosa es un factor crítico en aquellos medicamentos que se encuentran en formas líquidas acuosas, ya que va a condicionar la estabilidad del medicamento a administrar. Además, puede verse comprometida la tolerancia biológica de la forma farmacéutica y la actividad del principio activo.³

Es primordial conocer el pH de máxima estabilidad del principio activo de las FOL, para poder garantizar la calidad del preparado, y éste debe mantenerse estable durante todo el periodo de validez y en las condiciones de conservación establecidas.

En el caso de que no dispongamos del pH de máxima estabilidad o en principios activos insolubles, la determinación del pH sigue siendo un indicador de calidad, y éste debe mantenerse estable y reproducible en todas las elaboraciones del medicamento para las cuales se utilice el mismo PNT. El PNT establecido debe incluir este criterio.³

8 PERIODO DE VALIDEZ Y CADUCIDAD

Uno de los aspectos más problemáticos en la elaboración de fórmulas magistrales es el establecimiento de la fecha de caducidad o periodo 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 periodo de validez para cada producto elaborado.²⁰

Por este mismo motivo, los estudios de estabilidad publicados en la literatura científica no son muy numerosos y, en el caso de disponer de un estudio publicado, asumir el periodo 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.²⁰

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

La GBPP establece un plazo de validez teórico máximo que se pueden asignar a las preparaciones elaboradas en los servicios de farmacia, en ausencia de datos publicados de estabilidad. Es importante tener en cuenta que para las formas farmacéuticas no estériles el plazo de validez teórico se asigna en ausencia de datos de estabilidad físico-química, por lo que es imprescindible aplicar todos los criterios comentados a lo largo del capítulo (características del principio activo, excipientes, incompatibilidades, validación galénica y controles) para poder garantizar la calidad del producto final.

En las FOL, el plazo de validez máximo recomendado por la GBPP en ausencia de estudios de estabilidad es de 14 días a temperatura entre 2 y 8 °C.¹⁰

Entre las preparaciones no estériles, las FOL son las que suelen presentar más dudas para asignar un periodo 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.²⁰

Las FOL son más inestables, desde el punto de vista físico-químico, que las formas sólidas y presentan más riesgo de contaminación microbiológica. Además, en muchos estudios de estabilidad no se incluyen los estudios de estabilidad microbiológica por ser formas farmacéuticas no estériles. También debemos tener en cuenta que la incorporación de conservantes puede alterar la estabilidad físico-química, y que habitualmente son preparados multidosis por lo que el riesgo de contaminación es mayor.

El grupo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) consideró conveniente consensuar unos periodos de validez más específicos, teniendo como objetivos la unificación de criterios y la seguridad del paciente. Para ello, se valoraron los siguientes aspectos: vulnerabilidad de la preparación desde el punto de vista microbiológico y la presencia o ausencia de conservantes (Tabla 9):

Tabla 9. Plazo de validez y fecha máxima de utilización de formas orales líquidas estables a temperatura ambiente y nevera

FOL CON CONSERVACIÓN A TEMPERATURA AMBIENTE Y NEVERA (Tª 2- 8 °C)	
Sin estudios de estabilidad fisicoquímica	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 Tª 2- 8 °C (con conservantes)
Con estudios de estabilidad fisicoquímica ≥ 30 días y sin conservantes	b) Máximo 30 días a 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
Con estudios de estabilidad fisicoquímica > 30 días, con conservantes y sin estudios de estabilidad microbiológica	d) La misma caducidad que la fisicoquímica hasta un máximo de 90 días en envase cerrado a Tª 2-8 °C. Una vez abierto hasta un máximo de 30 días Tª 2-8 °C e) En ambiente controlado: La misma caducidad que la fisicoquímica hasta un máximo de 90 días a Tª ambiente o a Tª 2-8 °C en envase cerrado. Una vez abierto 30 días a Tª ambiente o a Tª 2-8 °C
Para las fórmulas individualizadas no es necesario realizar control microbiológico ajustándose a los cinco postulados iniciales a) b) c) d) e)	
Para la elaboración de lotes (cantidades para más de 25 pacientes) apartados b) c) d) e)	f) Cuando validemos el método de preparación de una nueva fórmula, incorporar ensayo de carga microbiana para formas orales de la Farmacopea. Criterios: <ul style="list-style-type: none"> • <10² UFC/mL de bacterias aerobias, • <10¹ 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 periodos de validez (tabla 10)

Tabla 10. Plazo de validez y fecha máxima de utilización de formas orales líquidas estables a temperatura ambiente

FOL CON CONSERVACIÓN SÓLO A Tª AMBIENTE (NO > 25 °C)	
Con estudios de estabilidad fisicoquímica ≥ 30 días y sin conservantes	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
Con estudios de estabilidad fisicoquímica > 30 días, con conservantes y sin estudios de estabilidad microbiológica	i) Máximo 30 días envase abierto o cerrado j) En ambiente controlado: máximo 90 días en envase cerrado. Una vez abierto máximo 30 días
Para las fórmulas individualizadas no es necesario realizar control microbiológico ajustándose a los cuatro postulados iniciales g) h) i) j)	
Para la elaboración de lotes (cantidades para más de 25 pacientes) con estudios de estabilidad fisicoquímica > 30 días, con conservantes y sin estudios de estabilidad microbiológica	k) Cuando validemos el método de preparación de una nueva fórmula, incorporar ensayo de carga microbiana para formas orales de la Farmacopea. Criterios: <ul style="list-style-type: none"> • <10² UFC/mL de bacterias aerobias, • <10¹ UFC/mL de hongos, • ausencia de E.coli

9 ENVASADO Y ETIQUETADO

Los *envases* para el acondicionamiento primario de las FOL deben asegurar la correcta conservación del preparado para mantenerlo herméticamente cerrado, protegido de la luz, la humedad y posible contaminación externa durante su conservación y utilización. Es recomendable que posean sellados y sistemas indicadores de primera apertura. El tipo de envase debe ser adecuado y compatible con el medicamento que contiene, por lo que los materiales se seleccionarán en función de las propiedades físico-químicas de cada preparación.^{8,10}

Las FOL se acondicionan normalmente en envases multidosis. Cada dosis de un envase multidosis se administra por medio de un dispositivo apropiado que permita medir el volumen prescrito, que lo más adecuado es una jeringa para uso oral. Se recomienda incluir un obturador que facilite la carga de la jeringa para uso oral.

Es recomendable el uso de contenedores transparentes o translúcidos que permitan el control visual del preparado para asegurar la correcta homogenización previo a la administración. En el caso de las suspensiones, en el proceso de llenado, debe dejarse un espacio vacío para la agitación previa, logrando así la redispersión y homogenización^{3,4}.

Con objeto de reducir al máximo las posibles puertas de entrada a la contaminación microbiana, en el envasado y acondicionamiento de las FOL, sería conveniente seguir una serie de recomendaciones:²⁰

- 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 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.

Las *etiquetas* de los envases de fórmulas magistrales y preparados oficinales se ajustarán a los modelos establecidos en el FN, estarán expresados en caracteres fácilmente legibles, claramente comprensibles e indelebles y contendrán como mínimo los siguientes datos en el acondicionamiento primario:^{3,8}

- Denominación de la fórmula y su concentración expresada en mg/ml.
- Composición cualitativa y cuantitativa completa, al menos, de los principios activos y de los excipientes de declaración obligatoria.
- Forma farmacéutica, vía de administración y cantidad dispensada.
- Número de registro del Libro Recetario o del soporte que lo sustituya de conformidad con la legislación vigente.
- Fecha de elaboración, condiciones de conservación y plazo de validez o fecha de caducidad.
- Identificación del servicio de farmacia elaborador.
- Número de lote en caso de haberse elaborado lotes.
- Nombre de paciente si se trata de una FM individualizada.

10 RESUMEN

Para finalizar, queríamos resaltar unas **ideas clave** con los aspectos más importantes de cada apartado:

- En *pediatría* las FOL son las formulaciones orales de elección, especialmente en niños de 0-5 años ya que facilitan su dosificación por Kg/peso, mejoran la deglución y permiten la selección de excipientes según la características y patología del paciente.
- Para el diseño de una FOL es imprescindible conocer las características físico-químicas del principio activo y la compatibilidad con los posibles vehículos y excipientes. Una selección meticulosa de todos ellos es primordial para dotar a la nueva fórmula de la calidad necesaria para este tipo de preparaciones.
- Se recomienda partir de *materia prima* como fuente de principio activo, pudiendo consultar la relación de materias primas disponibles en España en la página web específica de la AEMPS: RUESA.

- La utilización de *medicamentos comerciales* como fuente de principio activo puede ser una alternativa, tal y como especifica la GBPP. En este caso, debemos tener en cuenta los excipientes que contiene. Si utilizamos un medicamento inyectable además deberemos tener en cuenta los aspectos que pueden afectar la biodisponibilidad oral del preparado.
- La FOL de elección sería aquella en la cual el principio activo se encuentra en solución en un *vehículo* lo más inerte posible. Para la elección del vehículo debemos tener en cuenta la naturaleza del principio activo (polaridad, pH de máxima estabilidad y características fisicoquímicas) así como las características organolépticas adecuadas para el uso del preparado. Los vehículos más utilizados son el agua, los vehículos que contienen sacarosa y los vehículos derivados de la celulosa. Se recomienda como máximo un volumen de 5 ml en niños menores de 5 años y un volumen de 10 ml a partir de 5 años.
- En pacientes con *problemas de deglución* debemos elaborar FOL con fluidos más espesos.
- Además del vehículo, las FOL pueden contener otros *excipientes* para garantizar la estabilidad fisicoquímica y microbiológica, y la palatabilidad del preparado. Los excipientes pueden causar efectos adversos, especialmente en la población pediátrica debido a la inmadurez de su metabolismo.
- Entre los *excipientes a evitar en pediatría*, destacamos: etanol, propilenglicol, ácido benzoico y benzoatos, alcohol bencílico, propilparaben y polisorbato 80.
- En la *elaboración* de FOL el farmacéutico debe desarrollar un PN de elaboración y control de la fórmula magistral. Cada vez que se elabore, se deberá cumplimentar una guía de elaboración, control y registro que debe permitir la trazabilidad completa de la preparación.
- Antes de elaborar una FOL por primera vez debemos llevar a cabo una *evaluación de los riesgos* asociados a ella, para establecer los requisitos necesarios para su preparación (validación galénica y zona de elaboración).
- Recordar que el hecho de reproducir una formulación publicada en bibliografía no exime de la necesidad de realizar una *validación galénica inicial*. Las condiciones de nuestro laboratorio, el proveedor de la materia prima y excipientes, los equipos, el personal, etc., son variables que pueden influir en la preparación.
- En caso de urgencia, si no ha dado tiempo de realizar la validación galénica, se recomienda entregar la preparación en unidades monodosis y, paralelamente a la dispensación, realizar la validación galénica.
- Debemos asegurar que la formulación cumple los *parámetros de calidad* exigibles a lo largo de su periodo de validez. Es especialmente importante comprobar pH, ausencia de partículas, limpidez y ausencia de precipitados en las soluciones; y pH, redispersabilidad, homogeneidad tras la agitación y ausencia de agregados y/o precipitados en las suspensiones.
- *El pH* se considera un factor crítico para las FOL. Debe incluirse como control de calidad en todas las preparaciones, incluyendo la elaboración de una FM destinada a un solo paciente. Debemos conocer el pH de máxima estabilidad del principio activo, y en el caso

de no disponer de esta información, la determinación del pH sigue siendo un indicador de calidad que debe mantenerse estable y reproducible.

- En formulaciones sin estudios de estabilidad bien documentados, debemos establecer *periodos de validez* teóricos de forma estandarizada teniendo en cuenta el nivel de riesgo de la preparación. El plazo máximo de validez para FOL sin estudios de estabilidad es de 14 días en nevera.
- Las FOL suelen acondicionarse en envases multidosis, y se recomienda utilizar *envases* con obturador para jeringas orales.
- Se recomienda utilizar envases translúcidos que permitan el control visual del preparado. En el caso de las suspensiones es importante dejar un espacio vacío que permita la agitación previa a la administración.

11 BIBLIOGRAFIA

1. Cañete Ramirez C, Cabañas Poy MJ. Terapéutica farmacológica en pediatría: aspectos generales. En: Farmacia Pediátrica Hospitalaria. 1ª edición. Ed Elsevier Doyma; 2011. 1-14.
2. European Medicines Agency. EMEA reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. [Consultado 1 Marzo 2023].
Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en.pdf
3. Gonzalez Freire L, Dávila Pousa MC. Formulas orales Líquidas. Boletín informativo de farmacotecnia. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). 2021. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_2021-01-VOL9.pdf [Consultado 1 Marzo 2023].
4. Herrero Poch L. Formulación Magistral en Pediatría. En: Master Line and Prodigio SL. Aspectos prácticos de la farmacotecnia en un servicio de farmacia. 1a edición. Madrid: Astellas Pharma SA; 2011. 191-216
5. Barnett N, Parmar P. How to tailor medication formulations for patients with dysphagia. The Pharmaceutical Journal. 2016; 297 (7892)
6. Calatayud MA, Balaguer C, Sebastián M, Femenía A, López A. Formulación magistral para facilitar la toma de la medicación en personas con problemas de deglución. El Farmacéutico. 2014; 512:78-83
7. Real Farmacopea Española 5ª edición. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social; 2014
8. Formulario Nacional 3ª edición. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social. Madrid. 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/formulario-nacional/> [Consultado 1 Marzo 2023].
9. Dávila Pousa MC, Vila Clérigues MN. Aspectos prácticos de formulación en la selección de materias primas. Boletín informativo de farmacotecnia. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). 2012; 2 (3): 2-5. Disponible en: <https://www.sefh.es/sefhpublicaciones/boletines-farmacotecnia/boletín-septiembre-diciembre-2012.pdf> [Consultado 1 Marzo 2023].
10. Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria (GBPP). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Junio 2014. Disponible en <https://www.sanidad.gob.es/fr/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf> [Consultado 1 Marzo 2023].

11. Dávila Pousa MC, Vila Clérigues MN. Elaboración de fórmulas orales líquidas partiendo de especialidades inyectables como fuente de principio activo. Boletín informativo de farmacotecnia. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). 2013; 3(1): 4-5. Disponible en: <https://www.sefh.es/sefh-publicaciones/boletines-farmacotecnia/boletin-enero-abril-2013.pdf> [Consultado 1 Marzo 2023].
12. García palomo M, Cañete Ramírez C. Vehículos en formulaciones orales líquidas para pacientes pediátricos. Boletín informativo de farmacotecnia. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). 2014; 4 (3) 1-7. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN32014final.pdf> [Consultado 1 Marzo 2023].
13. Cañete Ramírez C, García Palomo M, García-Palop B, Cabañas Poy MJ. Formulación Magistral y excipientes en pediatría. El farmacéutico hospitales. 2018; 213:22-8.
14. Rouaz K, Chiclana-Rodriguez B, Nardi-Ricart A, Suñé-Pou M, Mercadé-Frutoss D et al. Excipients in the Paediatric Population: A Review. *Pharmaceutics*. 2021; 13, 387.
15. World Health Organisation (WHO). Development of paediatric medicines: Pharmaceutical Development. Points to consider. Disponible en: https://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/PaediatricMedicinesPharmDevelopment_QAS08_257_29022008.pdf [Consultado 1 Marzo 2023].
16. García Palomo M, Cañete C. Excipientes en formulaciones orales líquidas. Boletín informativo de farmacotecnia. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). 2015; 4(2): 1-4. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_2_2015_.pdf [Consultado 1 Marzo 2023].
17. European Medicines Agency. Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-excipients-dossier-application-marketing-authorisation-medicinal-product-revision-2_en.pdf [Consultado 1 Marzo 2023].
18. Vila Clérigues N. Documentos sobre el uso de metilparaben y propilparaben como excipientes en productos medicinales para uso oral (comité de productos medicinales para uso humano de la agencia europea del medicamento). Boletín informativo de farmacotecnia. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). 2018; 8(2): 6-10. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_3_2015_final.pdf [Consultado 1 Marzo 2023].
19. Martín de Rosales AM, Vila Clérigues N, López Cabezas MC. Validación Galénica de las formulaciones no estériles. Validación galénica de las suspensiones orales. Boletín informativo de farmacotecnia. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). 2018; 8(2): 6-10. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/documentos/BOLETIN_22018_FINAL.1306.pdf [Consultado 1 Marzo 2023].
20. Vila Clérigues MN, Dávila Pousa MC. Periodo de Validez y Caducidad de formas farmacéuticas no estériles orales líquidas. Boletín informativo de farmacotecnia. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). 2015; 4(1): 1-4. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_1_2015.pdf [Consultado 1 Marzo 2023].



farmacotecnia

Grupo de trabajo Farmacotecnia de la sefh

5


**PREPARACIONES ORALES
SÓLIDAS Y FRACCIONAMIENTO
DE MEDICAMENTOS**



Sagrario Pernía López

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid





1	INTRODUCCIÓN	
2	MEZCLADO DE POLVOS	
3	CÁPSULAS DURAS	
	3.1	Elaboración manual de cápsulas
	3.2	Control de calidad
	3.3	Periodo de validez y conservación
	3.4	Envasado, conservación y dispensación
4	FRACCIONAMIENTO DE MEDICAMENTOS	
	4.1	Procedimiento de fraccionamiento
	4.2	Control de calidad
5	RESUMEN	
6	BIBLIOGRAFIA	

1 INTRODUCCIÓN

La necesidad de formas farmacéuticas adaptadas a las necesidades de todos los pacientes que atiende un hospital nos obliga a la preparación, entre otras, de formas farmacéuticas orales, ya sean líquidas o sólidas. Las formas sólidas ofrecen ciertas ventajas frente a las líquidas:

- Periodos de validez más largos
- Mayor estabilidad físico-química
- Conservación a temperatura ambiente, generalmente
- Se puede tener stock para cubrir las necesidades de los pacientes y no trabajar bajo demanda
- Se usan pocos excipientes
- Se enmascaran las características organolépticas

Aunque también tienen desventajas:

- Poca flexibilidad ante cambios de dosis
- Problemas de deglución, aunque las cápsulas se pueden usar como forma de dosificación para luego administrar con líquidos o alimentos

Las preparaciones sólidas que se elaboran, a nivel de formulación magistral preferentemente son las cápsulas duras.

Por otro lado, es muy habitual tener que fraccionar formas sólidas orales para poder administrar la dosis requerida por un paciente en concreto. Dicho fraccionamiento es recomendable que sea llevado a cabo en el servicio de farmacia, particularmente cuando el medicamento que se pretende manipular no tiene descrito en su ficha técnica que se puede ser dividido en partes iguales o es un fármaco considerado peligroso en su manipulación.

En este capítulo, por tanto, se enumeran los aspectos farmacotécnicos a tener en cuenta para llevar a cabo tanto la elaboración de cápsulas duras como el fraccionamiento de medicamentos.

2 MEZCLADO DE POLVOS

Para la preparación de formas farmacéuticas orales sólidas es imprescindible una correcta mezcla de polvos. El Formulario Nacional⁽¹⁾ describe cómo hacerlo tanto de forma manual en un mortero como de forma automática en un mezclador.

Se hará el mezclado manteniendo unas condiciones de Humedad < 60% y con una temperatura de entre 20-30°C.

En función de la concentración de principio activo, el proceso de mezclado se desarrollará como se detalla a continuación ⁽¹⁾:

- a. Mezcla por diluciones. Baja concentración de principio activo:
 1. En primer lugar, introducir en el mezclador un tercio del excipiente mayoritario; a continuación, añadir el principio activo en su totalidad. Si para comprobar la homogeneidad

de la mezcla se necesita un “marcador”, se añadirá un colorante autorizado como Riboflavina. Proceder a su mezclado durante el tiempo y condiciones que se especifiquen en la formulación correspondiente.

2. Adicionar a la premezcla obtenida un segundo tercio del excipiente mayoritario y proceder a su mezclado durante el tiempo y condiciones que se especifiquen en la formulación correspondiente.
3. Añadir a la premezcla obtenida en el punto 2 el último tercio del excipiente mayoritario y proceder a su mezclado durante el tiempo y condiciones que se especifiquen en la formulación correspondiente.
4. Adicionar a la premezcla obtenida en el punto 3 el resto de componentes de la formulación (excepto los lubricantes, en el caso de cápsulas o comprimidos) y proceder a su mezclado durante el tiempo y condiciones que se especifiquen en la formulación correspondiente.
5. Mezclar en último lugar los lubricantes, si procede; añadir a la premezcla obtenida en el punto 4 y proceder a su mezclado durante el tiempo y condiciones que se especifiquen en la formulación correspondiente.

b. Mezcla directa:

1. Introducir en el mezclador (mortero o mezclador de cuerpo móvil) todos los excipientes, excepto los lubricantes. Adicionar, a continuación, el principio activo. Proceder a su mezclado durante el tiempo y condiciones que se especifiquen en la formulación correspondiente.
2. Añadir a la premezcla obtenida en el punto 1 los lubricantes, si procede, y mezclar durante el tiempo y condiciones que se especifiquen en la formulación correspondiente.

Para que la mezcla de los polvos se lleve a cabo de forma óptima, es muy importante tener en cuenta los siguientes aspectos ^(2,3):

- Tamaño y distribución de tamaños de las partículas de los diferentes componentes que se pretende mezclar: si los tamaños de las partículas son muy diferentes puede producirse segregación de los componentes, con la consecuente pérdida de homogeneidad de la mezcla, de vital importancia en el caso de formulación de cápsulas duras con cantidades de principio activo muy pequeñas.
- Forma y textura de las partículas: cuando las partículas presentan formas esféricas se mezclan mejor entre sí y dan como resultado una mezcla de mayor estabilidad frente a la segregación.
- Propiedades superficiales: la presencia de cargas electrostáticas puede dificultar el proceso de mezclado de los polvos al favorecer la adherencia de las partículas a los utensilios de mezclado y aumentar la repulsión entre las mismas.
- Tratamientos anteriores: en el caso de que se parta de materias primas pulverizadas, existe un mayor riesgo de que aumenten las cargas electrostáticas durante el proceso, sobre todo cuando se lleva a cabo mediante mecanismos de rozamiento como en el mortero, o de agregación de partículas. Por esa razón es por lo que es tan importante trabajar en condiciones de temperatura y humedad controlada (a mayor temperatura,

mayor formación de cargas electrostáticas; a mayor humedad, mayor riesgo de agregación de partículas y de pérdida de fluidez de la mezcla).

En la farmacotecnia hospitalaria es habitual partir de especialidades comercializadas como fuente de materia prima. Si partimos de cápsulas, basta con abrir las cápsulas necesarias para conseguir la cantidad de principio activo deseado y pulverizar hasta obtener un polvo fino. Si es necesario usar comprimidos como materia prima siempre será necesario pulverizarlos. En el caso peculiar, además, de que se parta de comprimidos recubiertos con película, es recomendable, proceder a su tamizado para la eliminación de la cubierta y favorecer la uniformidad en el tamaño de partículas.

3 CAPSULAS DURAS

Las cápsulas son formas farmacéuticas sólidas destinadas generalmente a la administración oral. Están constituidas por un receptáculo o cubierta de gelatina hidratada de forma y capacidad variables y contienen en su interior una o más sustancias medicamentosas con o sin excipientes. Se distinguen, en función de la consistencia de su cubierta de gelatina, dos tipos de cápsulas: cápsulas blandas, formadas por una sola pieza, y cápsulas duras, formadas por un receptáculo y una tapadera que se ensamblan mecánicamente por encaje de ambas. En la farmacotecnia hospitalaria se utilizan las cápsulas duras como forma farmacéutica, en cuyo interior se encuentran las sustancias activas con o sin excipientes como sólidos pulverulentos ⁽⁴⁾.

Presentan las siguientes ventajas⁽⁴⁾:

- Protegen al fármaco de agentes externos, tales como el polvo, el aire, la luz, etc, aunque no frente a la humedad.
- Presentan una elevada resistencia física, que puede incrementarse mediante el envasado en forma de dosis unitarias.
- Enmascaran, de forma general, características organolépticas desagradables, ya que las cubiertas de gelatina son insípidas (algunas, incluso, pueden estar aromatizadas).
- Son fácilmente identificables, tanto por parte del farmacéutico formulador como del paciente, mediante una adecuada selección de colores o serigrafiado.
- Presentan una composición y elaboración sencillas. Contienen un número reducido de excipientes, lo que facilita el control de posibles incompatibilidades (siempre y cuando se parta de materias primas en todo caso, como ya se comenta más adelante), y entre las operaciones que conlleva su elaboración, además de la pulverización y mezclado, propias de los polvos, se incluye únicamente el llenado.
- Resultan formas muy versátiles, permitiendo al farmacéutico formulador realizar composiciones e individualización de dosis de acuerdo con las necesidades y requerimientos clínicos, razón por la cual resultan la forma de elección para la administración de fármacos en la realización de ensayos clínicos previos al registro de una especialidad.
- Presentan buenas características de biodisponibilidad, ya que la cubierta se disuelve o digiere rápidamente en el estómago (10 – 20 min).

No obstante, también presentan una serie de inconvenientes ⁽⁴⁾ :

- Dificultades para conseguir la uniformidad de peso.
- Necesidad de garantizar unas condiciones determinadas de temperatura y humedad en la conservación de las cápsulas, debido a su sensibilidad a estos factores.
- No pueden fraccionarse, y pueden presentar dificultad para ser deglutidas en pacientes pediátricos y geriátricos. Además, se adhieren con facilidad a las paredes del esófago, lo que puede acarrear lesiones en este órgano en el caso de principios activos agresivos.
- Los fármacos eflorescentes, higroscópicos delicuescentes o aquellos que formen eutécticos, así como las sustancias que reaccionen con la gelatina, la disuelvan, la permeabilicen, o sean capaces de difundir a través de ella, no son adecuadas para su encapsulación, excepto si son previamente diluidas o microencapsuladas.

3.1. ELABORACIÓN MANUAL DE CÁPSULAS: SELECCIÓN DEL NÚMERO DE CÁPSULA Y LLENADO UNIFORME ⁽⁴⁾

Aunque la elaboración de las cápsulas es un procedimiento sencillo, es importante tener en cuenta los siguientes factores críticos en el proceso de elaboración:

- Selección del número de cápsula adecuado.
- Selección de los excipientes: importancia de la fluidez de la mezcla
- Encapsulación.

SELECCIÓN DEL NÚMERO DE CÁPSULA ADECUADO ⁽⁴⁾:

Como ya se ha mencionado, la cubierta de las cápsulas duras consta de dos medias cápsulas cilíndricas (receptáculo y tapadera) que se cierran por encajado de ambas. Las dos medias cápsulas que constituyen la cubierta dura de la cápsula están perfectamente calibradas y su fabricación se hace a gran escala a nivel industrial, teniendo cada número un volumen establecido, tal y como se muestra en la Tabla 1:

Tabla 1. Volúmenes de llenado de las cápsulas gelatinosas rígidas que están comercializadas

Nº de cápsula	Volumen (ml)
5	0,13
4	0,21
3	0,30
2	0,37
1	0,50
0	0,68
00	0,95
000	1,37

La selección del número de cápsula a utilizar va a depender del volumen ocupado por la sustancia que se pretende encapsular (V_S), su densidad aparente (d_a) y masa de la misma (m).

$$V_S = m / d_a$$

Clásicamente se han empleado nomogramas para seleccionar el número de cápsula a emplear a partir del volumen de la sustancia que se pretende encapsular e incluso para determinar el volumen de excipiente que se precisa para llenar adecuadamente las cápsulas. No obstante, lo más utilizado en formulación magistral es el método volumétrico, que se basa en el cálculo de la densidad aparente del principio activo mediante la medida del volumen que ocupa una determinada cantidad del mismo en una probeta de acuerdo con la monografía RFE 2.9.15⁽⁶⁾, y calcular por diferencia el volumen de excipiente diluyente necesario para llenar completamente la totalidad de las cápsulas, para lo cual también es necesario disponer del valor de su densidad aparente. De este modo, se procedería en primer lugar al cálculo de principio activo necesario para elaborar el lote y posteriormente calcular la cantidad de excipiente, tal y como se describe a continuación:

- En función de si partimos de la materia prima como fuente del principio activo o de la especialidad farmacéutica:
 - Si está disponible la materia prima, el cálculo será sencillo:
 - $\text{dosis/cápsula} \times \text{n}^\circ \text{ de cápsulas a elaborar} = A$
 - Ej 1: si queremos hacer 100 cápsulas de Carbonato cálcico 20 mg, pesaremos 2.000 mg.
 - Si no está disponible la materia prima podemos utilizar la especialidad farmacéutica, este supuesto es frecuente cuando hay que dosificar fármacos de comercialización reciente que están bajo patente. El cálculo será el mismo que en el primer supuesto, pero habrá que tener en cuenta la dosis disponible en las especialidades farmacéuticas.
 - Ej 2: si queremos hacer cápsulas de Ivabradina 0,4 mg usaremos comprimidos de Procorolan 5 mg®. Para hacer 100 capsulas necesitamos 40 mg de Ivabradina por lo que debemos usar 8 comprimidos de Procorolan 5 mg®. Si con unidades enteras de comprimidos o cápsulas no salen 100 cápsulas es preferible hacer el número de cápsulas que salgan o habrá que coger la parte necesaria del comprimido triturándolo previamente.
- Medir el volumen aparente del/los principio/s activo/s en probeta graduada, según el método analítico de la Real Farmacopea Española (RFE 2.9.15)⁽⁶⁾, utilizar una probeta de un volumen adecuado, 5-50 ml suele ser suficiente.
- Una vez obtenido el volumen aparente del total de cápsulas que queremos hacer, dividimos por el número de cápsulas y obtenemos el volumen aparente de 1 cápsula. Por ejemplo, si el volumen para 100 cápsulas es 12,5 ml a cada unidad le corresponderá un volumen de 0,125 mL. Teniendo en cuenta el volumen teórico de las cápsulas elegiríamos las cápsulas del nº 4 con volumen de 0,21 mL. El resto del volumen $0,21 - 0,125 = 0,085$ ml será del excipiente seleccionado, para 100 cápsulas serán en nuestro ejemplo 8,5 ml.

Puede darse el caso de que el número de cápsula más idóneo para la cantidad de principio activo que pretendemos encapsular no lo tengamos disponible. En ese caso se puede optar por dos alternativas:

- Si el volumen que ocupa el principio activo es demasiado grande podríamos repartir la dosis entre dos o más cápsulas y comentar con el equipo médico.

- Si el volumen que ocupa el principio activo es muy pequeño podemos emplear cápsulas más grandes utilizando más excipientes.

Una vez que conocemos el número de cápsula necesario elegiremos el color, entre los que tenemos disponibles. Mantendremos el mismo color para un mismo principio activo y dosis, siempre que sea posible, si tuviéramos que cambiarlo por cualquier razón es conveniente comunicarlo a los pacientes y al personal de las unidades de hospitalización, para evitar confusiones o errores.

SELECCIÓN DE LOS EXCIPIENTES: IMPORTANCIA DE LA FLUIDEZ DE LA MEZCLA⁽⁴⁾

Una vez que tenemos calculadas las cantidades de principio activo y el volumen de excipientes requeridos debemos seleccionar los excipientes para que la mezcla de polvos final tenga una adecuada fluidez que garantice el llenado rápido y homogéneo. Dicha fluidez va a venir condicionada por:

- Las propiedades de la superficie de las partículas que constituyen la mezcla, especialmente su capacidad para adsorber humedad, de modo que, cuanto mayor sea ésta, peor fluidez presentará y mayor será su capacidad para formar agregados^(2,3).
- La forma de las partículas y su tamaño: las formas esféricas tendrán mejores propiedades de flujo que las formas irregulares o aciculares, y mezclas de partículas de tamaño muy pequeño pueden presentar dificultades en la fluidez.
- La presencia de cargas electrostáticas, que pueden haberse generado durante el proceso de pulverización previo.

Si el fármaco se dosifica en bajas cantidades, la adición de un diluyente con buena capacidad de flujo es suficiente para asegurar una buena fluidez de la mezcla. Por el contrario, si la dosis de fármaco es elevada, y precisa poca cantidad de diluyentes, el flujo puede mejorarse mediante la adición de pequeñas cantidades (0,25 – 0,5%) de agentes deslizantes (p.ej. dióxido de silicio coloidal) y lubricantes (p.ej. estearato de magnesio)⁽⁴⁾.

En el Formulario Nacional se describen dos tipos de excipientes para cápsulas que ya incorporan agentes deslizantes y lubricantes para garantizar la correcta fluidez de la mezcla⁽¹⁾

Tabla 2. Excipientes para cápsulas referenciados en el Formulario Nacional⁽¹⁾

Excipiente nº 1		Excipiente nº 2	
Celulosa microcristalina	98,05 g	Almidón de maíz	96 g
Sílice coloidal anhidra	1,95 g	Estearato magnésico	1 g
		Talco	3 g

Destacar que en la selección de dichos excipientes debe tenerse en cuenta también la solubilidad del principio activo: para fármacos poco hidrosolubles se seleccionará preferentemente el excipiente número 1, que contiene celulosa microcristalina, con el fin de hacer la masa más hidrofílica, y en el caso de principios activos muy hidrosolubles se seleccionará el excipiente número 2, que contiene almidón (poco soluble en agua)⁽⁴⁾.

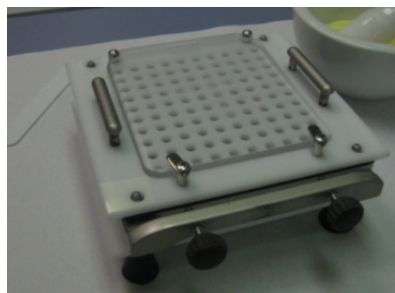
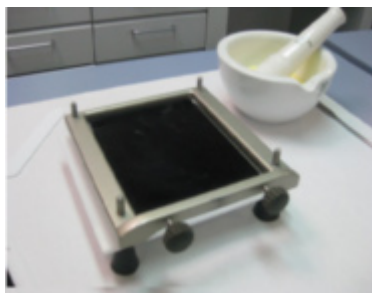
Otros excipientes utilizados para la formulación magistral de cápsulas⁽⁵⁾:

- **MALTODEXTRINA:** Proviene de la hidrólisis enzimática de los almidones del maíz, por lo que presenta una alta solubilidad en agua, y por tanto una alta higroscopicidad e incompatibilidades con agentes oxidantes. Puede oscurecerse dando lugar a la reacción de maillard. Tiene a su favor que es muy barato. Excipiente de declaración obligatoria, y que puede presentar problemas a diabéticos.
- **ALMIDÓN DE MAÍZ, ARROZ, PATATA, TRIGO:** Usados como aglutinantes debido a su capacidad higroscópica. Son solubles y muy económicos. Por contra, presentan una mala reología, y la posibilidad de presentar intolerancias o alergias pese a que están exentos de gluten. También hay que tener precaución con los diabéticos, que aunque si pueden tomar los almidones, deben moderar su ingesta, o al menos, ser conocedores de que las cápsulas que están tomando lo contiene.
- **LACTOSA:** Azúcar de la leche, pueden tomarlo los diabéticos, pero cada vez hay más gente intolerante, que no alérgica a la lactosa, y tomar cápsulas con 300-400mg de lactosa como excipiente puede provocarles malestar abdominal e hinchazón. De muy buena reología, soluble en agua. Presenta el problema de ser muy higroscópica, por lo que si el bote se ha manipulado demasiadas veces, puede disminuir su fluidez o formar agregados.
- **CAPSUCEL:** Celulosa microcristalina de 100 micras de diámetro. Es inerte, no se disuelve ni se absorbe, no interacciona con los activos incorporados. Gracias a su carga electrostática, forma agregados con el activo, y con otros excipientes cristalinos, esferonizándolos, y favoreciendo su reología. También tiene una baja densidad, con lo que la cantidad de excipiente utilizado suele ser muy baja. En su contra hay que destacar su precio, ligeramente más elevado que otros excipientes.
- **AVICEL:** Celulosa microcristalina de 50 micras de diámetro. Con las mismas características fisicoquímicas que el capsucel, pero al ser mucho más fina no va bien con activos y excipientes con cristales de mayor tamaño.
- **AEROSIL:** Sílice anhidro coloidal. Apto para alimentación, con dosis que oscilan entre 0,1 y 0,5%. Usado como desecante para mezclas con almidones y maltodextrina. Suele usarse combinado con otros excipientes sobre todo para granulación húmeda en la elaboración de comprimidos.
- **MAGNESIO ESTEARATO:** Debe usarse en concentraciones bajas, del 0,5 al 5%, y es incompatible con algunas vitaminas, oxidantes fuertes, compuestos de hierro y activos oxidantes.
- **TALCO:** Actúa como desecante y lubricante, a concentraciones de entre 0,5 y 5%.

ENCAPSULACIÓN

La elaboración de las cápsulas requiere, de forma secuencial, la separación previa del cuerpo y la tapa, la incorporación de la cantidad adecuada del material de llenado y el reensamblaje de la tapa sobre el cuerpo. En formulación magistral se utilizan para ello los capsuladores manuales.

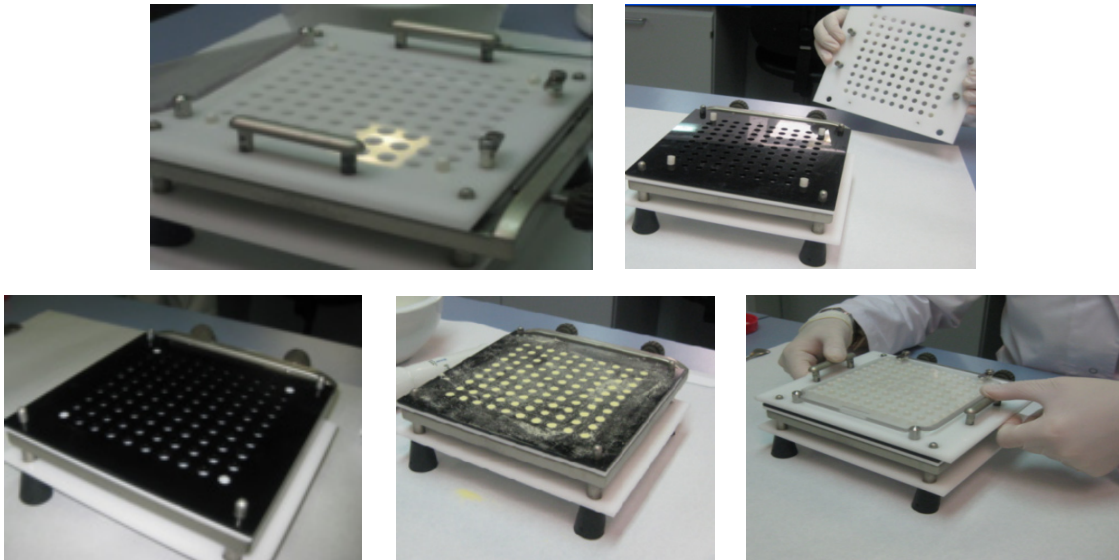
Existen en el mercado varios fabricantes de capsuladores, pero en general constan de un juego de 3 placas para cada número de cápsula y una base metálica válida para todos los tamaños de cápsulas.



Montaremos las placas del número de cápsula con las que se vaya a trabajar y para su montaje seguiremos las instrucciones del fabricante.

Para rellenar las cápsulas homogéneamente el capsulador debe estar bien nivelado, se nivela colocando las cápsulas y una vez quitada la tapa.

1. Las cápsulas vacías se introducen en los orificios de forma manual o con ayuda de un dispositivo de carga sencillo.
2. Mediante un sistema de tornillos se fijan los cuerpos de las cápsulas de manera que al retirar la placa superior se separan las tapas de los cuerpos.
3. Una vez abiertas las cápsulas, se ajustan los cuerpos de las cápsulas al nivel de la placa. Esto se hace con los tornillos que ajustan el nivel de la placa base del capsulero. Es muy importante este paso ya que si las cápsulas sobresalen por encima del nivel, la espátula rozará con las cápsulas, y si las cápsulas quedan por debajo del nivel de la placa, el llenado puede ser excesivo en algunas de ellas y deficitario en otras, alterándose la uniformidad de peso.
4. Una vez nivelado, se vierte sobre la placa media el polvo y se extiende sobre la misma con ayuda de una espátula de manera que se van rellenando los cuerpos de las cápsulas.
5. Toda la mezcla debe repartirse en las cápsulas, pudiendo compactarse el polvo dentro de las cápsulas dando pequeños golpes en los laterales del capsulador para repartir uniformemente todo el polvo dentro de los cuerpos si es necesario.
6. Finalmente, se sitúa la placa superior con las tapas de las cápsulas sobre la placa que contiene los cuerpos llenos y se procede al ensamblaje o cierre de las cápsulas mediante presión manual.
7. En este momento se pueden sacar las cápsulas y proceder a su limpieza para eliminar el polvo que puede quedar adherido.
8. Por último, se realizarán los controles de calidad que correspondan.



3.2. CONTROL DE CALIDAD

Según el Formulario Nacional⁽¹⁾ el control de calidad se hará a distintos niveles:

- **FÓRMULA MAGISTRAL:** evaluación de caracteres organolépticos
- **FÓRMULA MAGISTRAL TIPIFICADA Y PREPARADO OFICIAL:** Evaluación de los caracteres organolépticos y control de uniformidad de masa (RFE 2.9.5.)⁽⁶⁾.
- **SI SE ELABORAN LOTES,** además se realizarán los siguientes:
 - Ensayo de disgregación (RFE 2.9.1.)⁽⁶⁾.
 - Control microbiológico (RFE 5.1.4)⁽⁶⁾.
 - Aquellos controles que por las características de los principios activos requiera cada formulación específica.

A la hora de realizar controles de calidad, nos encontramos con limitaciones metodológicas debido a que la normativa a seguir (monografías de la farmacopea) es en muchos casos difícilmente aplicable a los pequeños lotes preparados en un servicio de farmacia hospitalaria.⁽⁸⁾

- Esos ensayos si serán aplicables cuando se fabrique para un ensayo clínico y si no se cuenta con el aparataje específico puede subcontratarse.
- No obstante aunque en el FN se establece realizar solo control de uniformidad de masa para Fórmulas Magistrales Tipificadas y Preparados Oficiales, en los servicios de farmacia hospitalaria es más que recomendable hacer este control para todas las cápsulas de gelatina dura elaboradas y se debería de incluir como control de calidad obligatorio en todos los PNT establecidos en las unidades de farmacotecnia.

Evaluación de caracteres organolépticos: se descartarán las cápsulas en mal estado, abolladas, rotas. Y se comprobará que el color de las cápsulas es el correcto porque, aunque realmente el color de la cápsula no es importante, el paciente identifica su medicación con un color por lo que si por algún motivo se usa un color distinto se le avisará para que tenga la seguridad de que el contenido es correcto.

Control de Uniformidad de la masa: la RFE describe el ensayo de la siguiente manera:

Pesar 20 unidades escogidas al azar, independientemente del tamaño del lote preparado y determinar la masa media. La masa de 18 de las 20 cápsulas estarán comprendidas entre :

- Para una masa media mayor de 300 mg: +/- 7,5%
- Para una masa media menor de 300 mg : +/- 10%

Y ninguna se desviará más del doble de ese porcentaje (20% para menos de 300 mg y 15 % para masas medias superiores a 300 mg)

Desde la publicación de la GBPP en el año 2014⁽⁷⁾ disponemos de otro estándar para realizar el control de masa⁽⁸⁾:

“Los controles de calidad a realizar para la validación galénica deberán incluir siempre el control de uniformidad de masa del producto final de modo que todas las unidades preparadas se encuentren dentro del margen establecido entre el 90% y 110% del peso medio deseado.”

Este estándar que procede del capítulo USP 795 mejora sustancialmente la validez de los resultados al referirlos al peso medio deseado o peso teórico, pero en cambio resulta excesivamente exigente al requerir pesar individualmente todas las unidades lo que lo convierte de nuevo en impracticable.

En las últimas ediciones de la USP, el capítulo 795⁽⁹⁾ ha eliminado la referencia a este control que ha pasado a un nuevo capítulo “1163 Quality Assurance in Pharmaceutical compounding”⁽¹⁰⁾ donde se decanta por una aproximación estadística más viable:

1. Tarar la balanza con una cápsula vacía
2. Pesar exactamente cada cápsula de una muestra representativa del lote (por ejemplo, un mínimo del 5% del total de cápsulas o 10 cápsulas individuales lo que sea menor), y registrar el peso de cada cápsula.
3. Calcular el peso teórico del contenido de una cápsula llena
4. Comparar el contenido real de cada cápsula en la muestra con el contenido teórico. Si el peso del contenido de cualquiera de las cápsulas se desvía más del 10% del teórico:
 - a. Revisar la hoja de registro (guía de elaboración) para comprobar que no se ha omitido ningún paso.
 - b. Repetir el proceso con una muestra mayor (10% del total de cápsulas o 20 unidades, lo que sea menor).
 - c. Si sigue habiendo al menos una cápsula cuyo peso del contenido se desvía más del 10 % del teórico rechazar el lote.

3.3. PERIODO DE VALIDEZ Y CONSERVACIÓN

La Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria⁽⁷⁾, establece un periodo de validez para preparaciones no estériles y no acuosas como las cápsulas de hasta el 25% de la caducidad original sin superar los 6 meses. Para asignar periodos de estabilidad más largos se debe realizar un control de calidad galénico y disponer de estudios de estabilidad que deben quedar convenientemente documentados.

3.4. ENVASADO, CONSERVACIÓN Y DISPENSACIÓN

Las cápsulas en el hospital se suelen envasar en dosis unitaria. Cuando se elabore para un paciente concreto para su dispensación como paciente externo se puede valorar envasar en frascos o blíster.

Las etiquetas identificativas y las hojas de información al paciente deben cumplir los requisitos recogidos en el Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. ⁽¹¹⁾

Habitualmente las cápsulas se conservan a temperatura ambiente salvo que esté contraindicada esta posibilidad por la propia naturaleza del principio activo o alguno de sus componentes.

4 FRACCIONAMIENTO DE MEDICAMENTOS ⁽⁷⁾

El fraccionamiento de comprimidos es a veces necesario para cumplir una posología determinada adaptada a las necesidades específicas de un paciente o grupo de pacientes en el hospital. La divisibilidad de los comprimidos es una propiedad que evalúan las agencias reguladoras de la Unión Europea de conformidad con lo establecido en la Farmacopea Europea antes de conceder la autorización de comercialización del medicamento. Una vez evaluada, esta propiedad se recoge en la información de la ficha técnica / prospecto del medicamento. Por tanto, si dicha información está incluida, un comprimido puede fraccionarse. Cuando no haya información publicada en dichos documentos es útil, por ejemplo, saber si dicho comprimido se puede administrar por sonda nasogástrica, ya que si se puede triturar para administrar por sonda se puede por lo tanto fraccionar para administrar la dosis prescrita.

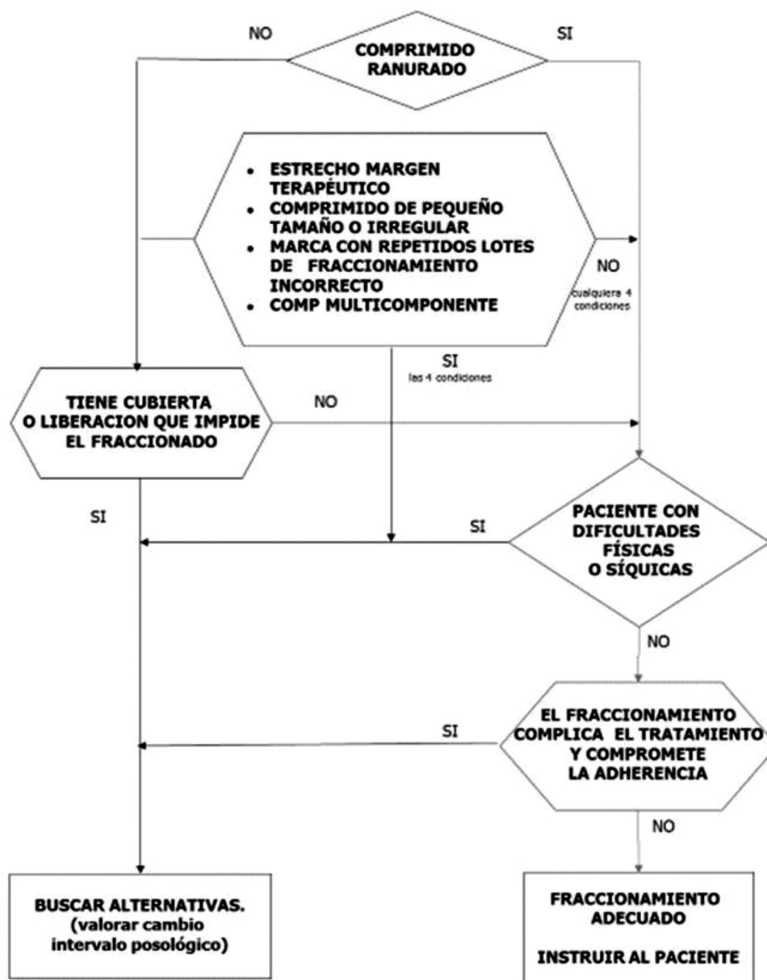
4.1. PROCEDIMIENTO DE FRACCIONAMIENTO

Antes de fraccionar comprimidos el farmacéutico responsable deberá tener en cuenta:

- La existencia de otras marcas de un medicamento puesto que puede darse el caso de que algunas incluyan comprimidos divisibles y otras no. Además, existen casos, aunque cada vez menos, de presentaciones comerciales en las que, a pesar de mostrarse en forma de comprimidos ranurados, las fichas técnicas indican que dichos comprimidos solo pueden fraccionarse para facilitar la deglución, pero no para dividir la dosis. Este es el caso de medicamentos antiguos en los que, para su aprobación, no fue exigido el ensayo de uniformidad de masa de las fracciones de dosis que ahora se exige. Por ese motivo, se recomienda revisar la documentación técnica de cualquier medicamento antes de proceder a su fraccionamiento, aunque se presente en forma de comprimido ranurado.
- Los medicamentos de especial control médico o con medidas especiales de seguridad y los medicamentos con principios activos de estrecho margen terapéutico que no sean divisibles según la información de la ficha técnica / prospecto no se deben fraccionar valorándose en estos casos otras alternativas para cubrir las necesidades del paciente, como la preparación de cápsulas.
- No se deben fraccionar los comprimidos de liberación modificada (prolongada, pulsátil o retardada, incluidos los gastrorresistentes), los de uso bucal ni los liofilizados orales.

En la figura 1 se presenta un algoritmo publicado por el grupo de farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria en el que se establecen los criterios a tener en cuenta antes de proceder al fraccionamiento de un comprimido.⁽⁸⁾

Fig. 1. Algoritmo de decisión para el fraccionamiento de comprimidos



En el caso de que el fraccionamiento del comprimido sea necesario para un paciente determinado se realizará inmediatamente antes de la administración de este, pudiéndose realizar en las unidades de enfermería en planta. La fracción sobrante debe acondicionarse y conservarse correctamente hasta la siguiente administración. En este caso, no se deben fraccionar varios comprimidos simultáneamente.

En el caso de que el fraccionamiento sea necesario para un grupo de pacientes solo se puede realizar de forma centralizada en la zona de preparación del servicio de farmacia. Para ello se deben tener en cuenta las recomendaciones recogidas en la GBPP:

- Con el fin de evitar contaminaciones cruzadas, no se pueden manipular simultáneamente comprimidos de diferentes medicamentos. Tampoco se pueden manipular comprimidos de un mismo medicamento de diferentes dosis o pertenecientes a diferentes lotes.
- Se debe disponer de unas instrucciones aprobadas y por escrito del proceso de fraccionamiento y del proceso de reacondicionamiento.

- La zona de trabajo debe procurar las condiciones de luz, humedad y temperatura necesarias de modo que se cumplan las condiciones de conservación recogidas en la información del medicamento.
- El etiquetado debe ajustarse a lo establecido en las preparaciones para stock, según proceda.
- Se debe mantener un registro del fraccionamiento y reacondicionamiento que ha de incluir, al menos, la siguiente información: nombre del principio activo, nombre del medicamento, dosis, forma farmacéutica, titular de la autorización de comercialización del medicamento, lote y fecha de caducidad del medicamento, cantidad preparada, nº control interno, fecha máxima de utilización asignada, iniciales o firma de la persona que ha realizado el proceso y del farmacéutico responsable que valida el proceso
- A las fracciones se les debe asignar un plazo de validez, el cual no debe superar el 25% del tiempo restante entre la fecha de reacondicionamiento y la fecha de caducidad del medicamento. En todo caso, el plazo de validez nunca puede superar los 6 meses desde que se llevó a cabo la operación de fraccionamiento.
- El personal que lleve a cabo las operaciones de fraccionamiento y reacondicionamiento ha de disponer de las instrucciones escritas y debe recibir la formación adecuada.
- Fraccionamiento de medicamentos considerados peligrosos para el manipulador: Deberá realizarse bajo cabinas de seguridad biológica (CSB) en el caso de los antineoplásicos (grupo 1) y no antineoplásicos con potencial de carcinogenicidad, teratogenicidad, genotoxicidad, etc (grupo 2). En el caso de los medicamentos que pueden afectar al riesgo reproductivo (grupo 3) no sería necesario realizar su fraccionamiento bajo CSB. En todos los casos, el personal responsable del fraccionamiento de todos estos medicamentos debe hacer dicha actividad con los equipos de protección individual adecuados (batas desechables, guantes de citostáticos, mascarilla FFP2 – FFP3)⁽¹²⁾.

4.2. CONTROL DE CALIDAD

Debemos aplicar los mismos criterios de control de calidad que a la preparación de cápsulas.

- Evaluación de caracteres organolépticos
- Control de uniformidad de masa (RFE 2.9.5.)⁽²⁾, teniendo en cuenta que todas las mitades de comprimidos obtenidas deben cumplir el intervalo.

5 RESUMEN

- Para la elaboración de formas farmacéuticas sólidas es importante garantizar un adecuado mezclado de polvos. En función de la cantidad de principio activo, existen dos modalidades de mezclado: mezcla por dilución (cuando la cantidad de principio activo es muy pequeña) y mezcla directa (cuando la cantidad de principio activo es semejante a la cantidad de excipientes). Otros aspectos importantes a tener en cuenta son: tamaño y distribución de tamaños de las partículas de los diferentes componentes que se pretende mezclar, forma y textura de las partículas, propiedades superficiales y tratamientos anteriores. Las cápsulas constituyen la forma de dosificación oral sólida de elección en formulación magistral. En su preparación es importante tener en cuenta la selección del número de

cápsula a utilizar y el llenado uniforme de las mismas. Para seleccionar el número de cápsula adecuado es importante calcular previamente la cantidad de principio activo y excipiente a incluir en cada cápsula. Para garantizar el llenado uniforme de las cápsulas es importante que la mezcla de polvos tenga buenas características de fluidez. El control de calidad de las cápsulas se realizará en base a lo dispuesto en el Formulario Nacional, aunque se debería incluir como control de calidad obligatorio para todos los lotes de cápsulas elaborados en el servicio de farmacia el control de uniformidad de masa.

- Desde la publicación de la GBPP en el año 2014 disponemos de otro estándar para realizar el control de masa:
Los controles de calidad a realizar para la validación galénica deberán incluir siempre el control de uniformidad de masa del producto final de modo que todas las unidades preparadas se encuentren dentro del margen establecido entre el 90% y 110% del peso medio deseado.
- El fraccionamiento de comprimidos es a veces necesario para cumplir una posología determinada adaptada a las necesidades específicas de un paciente o grupo de pacientes en el hospital. Antes de proceder al mismo, deberá comprobarse si dichos comprimidos pueden ser fraccionados (mediante consulta de ficha técnica, aunque presenten ranura, sobre todo si son medicamentos de especial control médico o índice de estrecho margen terapéutico). Los comprimidos con recubrimiento entérico, de liberación modificada y bucodispersables nunca se deberán fraccionar. Para el fraccionamiento se tendrán en cuenta las recomendaciones de la GBPP, y para el control de calidad se realizará una evaluación de las características organolépticas y un ensayo de uniformidad de masa.

6 BIBLIOGRAFÍA

1. Formulario Nacional. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2020. <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/laaemeps/2020-laaemeps/la-aemps-publica-la-tercera-edicion-del-formulario-nacional/>
2. Vila-Jato, JL. Tecnología Farmacéutica volumen I: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Ed. Síntesis, 2000: págs. 122 – 127.
3. Vila-Jato, JL. Tecnología Farmacéutica volumen I: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Ed. Síntesis, 2000: págs. 400 – 401.
4. Vila-Jato, JL. Tecnología Farmacéutica volumen II: Formas farmacéuticas. Ed. Síntesis, 2000: págs. 55 - 87.
5. Real Farmacopea Española. 2015 <https://extranet.boe.es/index.php?referer=/farmacopea/index.php>
6. Fórmulas magistrales en cápsulas y excipientes adecuados.[Consultado 1 Marzo 2023] . Disponible en: <https://www.guinama.com/blog/formulas-magistrales-capsulas-excipientes-adecuados/>
7. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2014. [Consulta 1 Marzo 2023] Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>
8. Boletín Especial del Grupo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Junio 2020. [Consulta 1 Marzo 2023] Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/ULTIMO_BOLETIN_CNBO71120.pdf

9. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. United States Pharmacopeia 27-National Formulary 22. Rockville, MD: US Pharmacopeial Convention, Inc.; 2004.
10. United States Pharmacopeial Convention, Inc. United States Pharmacopeia 38-National Formulary 33. Rockville, MD: US Pharmacopeial Convention, Inc.;2015:1317-132.
11. Real Decreto 175/2001 Normas de Correcta elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales.
12. Sánchez-Serrano S, Martínez-Díaz A, Sánchez-Marín MN. Guía de actuación frente al riesgo de exposición a los medicamentos peligrosos para los trabajadores del Servicio de Salud de Castilla La Mancha. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, 2018.



farmacotecnia

Grupo de trabajo Farmacotecnia de la sefh

6


PREPARACIONES NO ESTÉRILES TÓPICAS



Catalina Perelló Alomar

Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca



- 
- 1 INTRODUCCIÓN

 - 2 PIEL: ESTRUCTURA Y FUNCIONES

 - 3 PERMEABILIDAD DE FÁRMACOS A TRAVÉS DE LA PIEL

 - 4 FORMAS FARMACÉUTICAS NO ESTÉRILES TÓPICAS
 - 4.1 Clasificación
 - 4.1.1 Formas farmacéuticas sólidas
 - 4.1.2 Formas farmacéuticas líquidas
 - 4.1.3 Formas farmacéuticas semisólidas

 - 5 ASPECTOS PRÁCTICOS EN LA ELABORACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS TÓPICAS

 - 6 VEHÍCULOS PARA FORMULACIÓN MAGISTRAL TÓPICA: CARACTERÍSTICAS, CLASIFICACIÓN Y CRITERIOS DE SELECCIÓN

 - 7 ENVASADO, ALMACENAMIENTO Y CONSERVACIÓN

 - 8 VALIDACIÓN GALÉNICA Y CONTROLES DE CALIDAD

 - 9 PERÍODO DE VALIDEZ Y CADUCIDAD

 - 10 IDEAS CLAVE

 - 11 BIBLIOGRAFÍA

1 INTRODUCCIÓN

Las formas farmacéuticas tópicas constituyen un grupo muy heterogéneo de preparaciones y con gran tradición en la formulación magistral. Pese a que la dermatología y la cosmética tienen una gran proyección y desarrollo en investigación, existen frecuentes lagunas terapéuticas que justifican aún más la necesidad de la formulación magistral y la personalización de tratamientos. Las patologías dermatológicas agrupan muchos tipos de enfermedades cutáneas primarias y sistémicas que se manifiestan a través de la piel, que pueden presentar variabilidad interindividual, influenciada por características genéticas, sociales, de edad, raza o localización geográfica. Por vía tópica se utilizan numerosos principios activos con un rango de dosificación amplio, imposible de cubrir con las presentaciones comerciales y en un número limitado de vehículos. La formulación magistral también da cobertura a las frecuentes situaciones de desabastecimiento o retirada de especialidades. Además, permite recurrir a la asociación de principios activos para obtener una simplificación en los tratamientos. Las intolerancias, procesos irritativos y sensibilidades pueden encontrar respuesta en la formulación magistral. Por tanto, con la elaboración personalizada de tratamientos tópicos se pueden cubrir las necesidades específicas de cada paciente para mejorar la cesión y absorción del principio activo, la adherencia y con ello la respuesta terapéutica, minimizando la aparición de toxicidades y efectos adversos.

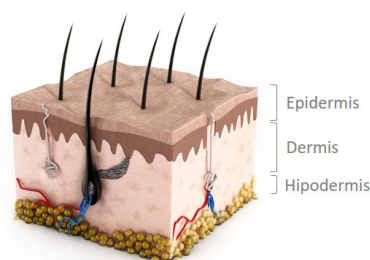
Para todo ello, como farmacéuticos, debemos conocer la fisiología y zonas anatómicas de la piel, profundizar en el conocimiento de la patología a tratar, además de las características del principio activo, para seleccionar la forma farmacéutica y el vehículo más adecuado. Siempre trabajando con los estándares de calidad para garantizar la seguridad y eficacia de la preparación, con un diseño del proceso de elaboración y una validación galénica antes de su implantación, para garantizar que se cumpla con las especificaciones del producto final y así responder a las necesidades del paciente.

2 PIEL: ESTRUCTURA Y FUNCIONES

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano, con una superficie entre 1,5 y 2 m², de estructura compleja y con múltiples funciones, está considerado como uno de los mejores indicadores de la salud general de un individuo^{1,2,3}. La piel consta de tres capas (Figura 1):

- Epidermis
- Dermis
- Tejido subcutáneo o hipodermis

Figura 1. Capas de la piel.



La epidermis es la capa más externa de la piel, estratificada y avascular, con un papel clave en la penetración de fármacos. Se compone de varias capas de queratinocitos o células productoras de queratina, proteína insoluble que dota a la piel de sus propiedades protectoras. La capa más externa de la epidermis se denomina estrato córneo, es una barrera fundamentalmente física compuesta de queratinocitos dispuestos como escamas adherentes anucleadas, planas y secas. Están unidos entre sí por un espacio intercelular cementante (compuesto principalmente por lípidos). La capa más profunda de la epidermis es la capa de células basales que proliferan con rapidez y emigran lentamente hacia arriba, se queratinizan y al final se descamam del estrato córneo. Se trata de un proceso constante que dura unas cuatro semanas. En la epidermis de los adultos encontramos otros tres tipos de células: los melanocitos, las células de Langerhans y las células de Merkel. Los melanocitos tienen como función principal la producción de melanina, un pigmento que absorbe la luz y con un papel clave en la protección de la piel frente a la radiación ultravioleta (UV). La tercera población epidérmica en abundancia son las células de Langerhans, con la capacidad para metabolizar materiales antigénicos complejos en péptidos. Tras su activación, se desplazan fuera de la epidermis hacia los ganglios linfáticos donde desempeñan un papel clave en la presentación de antígenos, durante la inducción y regulación de la inmunidad. Las células de Merkel son células neuroendocrinas, con función mecano-receptora, y están presentes en la capa basal de zonas específicas como las palmas de las manos y las plantas de los pies, la mucosa oral y genital, el lecho ungueal y el folículo piloso.

La dermis proporciona el apoyo estructural y nutricional de la epidermis, constituye la mayor parte de la piel. Se une a la epidermis superpuesta a través de unas proyecciones digitiformes que se proyectan hacia arriba en las cavidades correspondientes de la epidermis. Está compuesta por un gel de glucosaminoglucanos mantenido por una matriz fibrosa que contiene colágeno y elastina. Las fibras de colágeno representan el elemento más importante de la dermis y le aportan su firmeza mecánica. Esta capa de la piel se compone también de múltiples tipos celulares (como fibroblastos, mastocitos, dendrocitos dérmicos y macrófagos), vasos sanguíneos y linfáticos, fibras nerviosas sensitivas y estructuras anexas (pelos y glándulas ecrinas, apocrinas y sebáceas). En situaciones patológicas, como una inflamación aguda, los tipos de células epidérmicas y sus funciones cambian sustancialmente con la llegada de una variedad de leucocitos infiltrantes por vía vascular. Los anexos cutáneos son estructuras especializadas de la piel. Todas ellas derivan de la epidermis, que sufre una invaginación dentro de la dermis y se especializan. Incluyen los cabellos, las uñas, las glándulas sebáceas, las glándulas sudoríparas ecrinas y apocrinas. Su presencia es variable en función de la localización corporal. Presentan diferentes funciones como protectora (cabellos y uñas), percepción de estímulos táctiles (uñas), producción de grasa (glándulas sebáceas) y de sudor (glándulas sudoríparas).

El tejido subcutáneo o hipodermis constituye la zona de separación entre la dermis y los tejidos subyacentes. Contiene principalmente tejido adiposo, lóbulos de células grasas separados por tabiques fibrosos compuestos de colágeno, glándulas sebáceas y grandes vasos sanguíneos. También es la base de sustentación de los folículos pilosos y de las glándulas sudoríparas. Esta capa es sumamente variable, funciona como regulador térmico, depósito de energía, órgano endocrino y protege a las capas más superficiales de la piel de las prominencias óseas.

Por tanto, la piel constituye una capa elástica y con capacidad regenerativa que recubre la superficie externa del cuerpo. Su función principal consiste en protegerlo del entorno, pero desempeña múltiples funciones más, entre las que destacan¹:

- Barrera: mantiene el medio interno, oponiéndose a las pérdidas hidroprotéicas. Además de una protección mecánica frente a múltiples agresiones físicas, impide la entrada de sustancias y microorganismos del exterior, así como también ejerce la función de filtro frente a la radiación ultravioleta.
- Termorregulación: conserva el calor por vasoconstricción y por la estructura aislante de la hipodermis, y enfría por vasodilatación y evaporación del sudor.
- Función sensitiva: a través de la información captada por millares de terminaciones nerviosas distribuidas sobre su superficie.
- Función reparadora de agresiones externas como heridas, úlceras y daño celular producido por la radiación UV (x2).
- Metabólica: interviene en el metabolismo de importantes moléculas como la síntesis de vitamina D.
- Inmunológica: vigilancia mediante las células de Langerhans.

3 PERMEABILIDAD DE FÁRMACOS A TRAVÉS DE LA PIEL

La piel constituye una barrera significativa para la absorción de los fármacos. La comprensión de los parámetros que influyen en la permeabilidad de los fármacos a través piel es esencial para lograr un tratamiento tópico eficaz. La penetración de un fármaco a través de la piel se produce a través de un proceso de difusión pasiva a través de dos posibles vías:

- Vía transdérmica: difusión a través del estrato córneo por dos vías, la intracelular (a través de los queratinocitos) o la extracelular (a través de la sustancia cementante). Es la vía más importante.
- Vía trasapendicular: a través de los anexos cutáneos (las glándulas sudoríparas y los folículos pilosos). Sólo representan el 1% de la superficie corporal.

En ambos casos, el fármaco primero debe difundir a través del vehículo o excipiente en el cual está incorporado y posteriormente depositarse en la superficie de la piel y disolverse en las capas que la componen, para permitir el tránsito hacia su diana terapéutica. En este proceso influyen una serie de factores que dependen de las características de la forma farmacéutica y su composición junto con factores fisiológicos de la piel^{1,4,5}.

3.1. FACTORES FISIOLÓGICOS

- Edad: la absorción por vía cutánea, es mayor en la infancia, sobre todo en los recién nacidos y en prematuros. Tras el nacimiento la piel constituye una barrera muy deficiente con un aumento en la pérdida de líquidos, mala regulación de la temperatura y un aumento de la absorción de fármacos, que puede dar lugar a toxicidades. Esto se debe al menor espesor de la capa córnea. En edad avanzada, sobre todo a partir de los 70 años, se producen déficits lipófilos e hídricos a nivel de la piel que también pueden afectar a la absorción.

- Grosor del estrato córneo: además de la edad, hay diferencias genéticas entre individuos que afectan al grosor del estrato córneo y el contenido lipídico, que pueden generar variabilidad en la absorción de fármacos. Además, el grosor del estrato córneo se puede ver afectado según la patología cutánea a tratar. Puede encontrarse en diferentes estados, desde inexistente (por lesiones cutáneas) a engrosado (en patologías hiperproliferativas). Por tanto, la propia patología cutánea a tratar puede aumentar el grado de absorción o bien obstaculizar la penetración del principio activo.
- Zona corporal: según la zona de la piel a tratar varía el grosor de la capa córnea (mínimo en mucosas y máximo en la zona palmo-plantar), el contenido en anexos cutáneos y el grado de vascularización. Según estos factores, el grado de absorción varía de mayor a menor en: mucosas, escroto, párpados, cara, torso, extremidades, palmas de las manos y de los pies y uñas.
- Hidratación de la piel: la hidratación del estrato córneo incrementa la penetración de los fármacos a través de la piel. Se puede conseguir mediante oclusión física, un vehículo oclusivo o incluyendo excipientes humectantes y promotores de la absorción.
- Temperatura de la piel: al aumentar la temperatura, se incrementa la vasodilatación y la difusión pasiva de fármacos a nivel dérmico.

3.2. FACTORES PROPIOS DE LA FORMA FARMACÉUTICA Y LA COMPOSICIÓN

- Principio activo: la naturaleza química del fármaco determina su absorción. El proceso de difusión pasiva a través de la piel de un fármaco depende además de su concentración en el vehículo, del coeficiente de reparto del fármaco entre estrato córneo-vehículo y del coeficiente de difusión en el estrato córneo. Para que se produzca se debe establecer un gradiente de concentración que proporcione la fuerza impulsora para el tránsito de los fármacos a través de las capas de la piel, mediante un efecto reservorio en el estrato córneo y la saturación de las vías de absorción. La concentración del principio activo presenta una correlación directa en cuanto a la velocidad de penetración siempre que no se supere el límite de solubilidad del fármaco en el vehículo. En los fármacos en suspensión no se produce esta proporcionalidad. El coeficiente de reparto es importante para que un fármaco no quede retenido en el vehículo y determina la liberación del medicamento desde éste hacia la piel. El coeficiente de difusión es la magnitud mediante la cual la piel se opone al paso del fármaco y determina su difusión a través de las capas de la piel. La lipofilia, la no ionización de la molécula y un peso molecular medio-bajo favorecen la absorción de fármacos a través de la piel⁵.
- Tipo de vehículo: los vehículos o bases tienen como función principal poner en contacto al fármaco con la piel y pese a no tener una acción farmacológica propia, sus propiedades físico-químicas pueden afectar considerablemente a la penetración del principio activo. Puede influir modificando su liberación hacia la piel y/o alterando la permeabilidad del estrato córneo, mediante un efecto hidratante o con la presencia de promotores de la absorción. Si el vehículo produce un efecto secante, se reduce la absorción del fármaco y su efecto será superficial. Según la interacción principio activo-vehículo, la liberación será mayor o menor. Los excipientes grasos tienen propiedades oclusivas (efecto hidratante) lo que se traduce en un aumento de la absorción. Son adecuados para fármacos

con lipofilia moderada o baja. Los excipientes o vehículos hidrófilos no son oclusivos, ceden las moléculas directamente al estrato córneo y éstas penetran en función de su lipofilia, son adecuados para fármacos de lipofilia moderada o alta. Los promotores de la absorción son sustancias que actúan modificando reversiblemente la estructura del estrato córneo aumentando su permeabilidad al paso de los fármacos, pueden tener un efecto suave como el propilenglicol, el dietilenglicol monometil éter (Transcutol®), queratolíticos (como la urea o el ácido glicólico), ácidos grasos insaturados (ácido oleico o linoleico) o de efecto más agresivo, como el dimetilsulfóxido^{4,5}.

- Técnica de aplicación: el uso de vendajes oclusivos, el masaje o la fricción pueden aumentar la absorción percutánea. Existen también técnicas físicas, como los láseres ablativos que permiten el paso de distintos fármacos, incluso moléculas de alto peso molecular.

4 FORMAS FARMACÉUTICAS NO ESTÉRILES TÓPICAS

Dentro de las formas farmacéuticas de aplicación tópica encontramos gran variedad de preparaciones, según sus propiedades físico-químicas se clasifican en^{1,6,7,8}:

- Formas farmacéuticas sólidas
- Formas farmacéuticas líquidas
- Formas farmacéuticas semisólidas

Otra forma farmacéutica de aplicación tópica son los parches transdérmicos, ampliamente desarrollados por la industria farmacéutica, sobre todo para la administración sistémica de principios activos.

En general, las preparaciones de aplicación cutánea no requieren ser estériles, excepto si están destinadas a su administración sobre grandes lesiones de la piel. En ese caso, independientemente de la forma farmacéutica, se deberá adaptar el método de elaboración (esterilización de los materiales de partida o esterilización del producto final) con el objetivo de que el producto final cumpla con los requisitos de esterilidad establecidos por la Farmacopea europea⁹.

4.1. FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS

Los polvos para aplicación cutánea son partículas sólidas, sueltas y secas, con homogeneidad en el tamaño de partícula, que puede variar desde 0,1 mm a 1 mm según el uso al que están destinados. Pueden contener uno o más principios activos (mayoritariamente antisépticos y bactericidas) y estar acompañados o no de excipientes (como talco, óxido de zinc, dióxido de titano, colorantes, etc.). Se aplican formando una fina capa sobre la piel. No atraviesan el estrato córneo, tienen una acción local. Destacan por sus propiedades refrescantes (deseccación y aumento de la evaporación), de reducción de la maceración y protección mecánica (reducen la fricción entre superficies corporales). Se presentan en forma de polvos unidos o multidos. Son menos habituales en formulación magistral, tienen una mayor representación en la industria farmacéutica y cosmética. Por ejemplo, encontramos los polvos de óxido de zinc mentolados, descritos en el Formulario nacional (FN/2003/PO/020)¹⁰.

4.2. FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS

Son preparaciones de consistencia líquida más o menos viscosa o untuosa para la administración local o transdérmica de principios activos. Son soluciones o suspensiones de uno o más principios activos en un vehículo adecuado. Las soluciones son una mezcla físicamente homogénea, donde uno de los componentes, el soluto se encuentra dispersado a nivel molecular en el interior del solvente o solventes. El tamaño de partícula es imperceptible, inferior a 0,01 micras. En cambio, las suspensiones presentan un tamaño de partícula superior a 0,1 micras, por tanto, observable a simple vista. Pueden presentar sedimentos o separación de fases, que deben ser fácilmente redispersables por agitación⁵.

Las soluciones son las formas farmacéuticas líquidas más utilizadas y con mayor aceptación, ya que con una correcta solubilización del principio activo garantiza la homogeneidad de la preparación y una mayor biodisponibilidad. Las suspensiones tienen acción secante y permiten el depósito superficial del fármaco, facilitando su acción local en la piel, aunque algunas suspensiones pueden ser absorbidas a nivel de mucosas.

Los vehículos más utilizados en la elaboración de formas farmacéuticas líquidas son: agua, alcohol, mezclas hidroalcohólicas y aceites. En situaciones específicas es necesario utilizar otros solventes como glicerina, mezclas hidroglicéricas y acetona, y otros menos frecuentes como el éter⁵. Las soluciones glicéricas o hidroglicéricas pueden ser de utilidad para su aplicación sobre la mucosa oral por su acción demulcente y su acción enmascaradora del sabor amargo de algunos principios activos (por ejemplo, en los enjuagues bucales con dexamentasona).

Según el vehículo utilizado y la solubilidad del principio activo, se establecen diferentes denominaciones, siendo las más comunes en el entorno hospitalario:

- Soluciones acuosas, alcohólicas e hidroalcohólicas (fomentos, baños, tinturas) como, por ejemplo: solución de acetato de aluminio o de Burow, la solución de sulfato de zinc al 0,1% o la solución de permanganato de potasio al 1/10.000.
- Suspensiones acuosas y oleosas (lociones y aceites), como la loción de calamina y las suspensiones compuestas para mucositis.

Las soluciones o suspensiones para aplicación sobre la mucosa oral tienen un peso importante en la actividad del área de Farmacotecnia de los servicios de Farmacia hospitalaria, por ello merecen un capítulo aparte, para desarrollar en profundidad sus características y requerimientos.

4.3. FORMAS FARMACÉUTICAS SEMISÓLIDAS

Las formas farmacéuticas semisólidas constituyen un grupo muy heterogéneo de preparaciones, caracterizadas por una viscosidad superior a las formas líquidas, de consistencia semisólida y aspecto homogéneo. Permiten la acción local de los principios activos sobre la piel y ciertas mucosas o bien su acción transdérmica. Están constituidas por una base simple o compuesta, en la que se disuelven o dispersan uno o más principios activos. Pueden ser de origen natural o sintético y estar constituidas por una o varias fases. Según su naturaleza, pueden tener propiedades hidrófilas o hidrófobas. La base semisólida puede tener en si propiedades terapéuticas, como una acción emoliente y protectora. Los principios activos solubilizados o en suspensión presentan distintos niveles de absorción según la composición de la base. Una base semisólida puede facilitar la aplicación de la preparación y mejorar la aceptación cosmética

y adherencia al tratamiento. Las preparaciones semisólidas pueden contener también otros excipientes como antimicrobianos, antioxidantes, estabilizantes, emulsionantes, espesantes y agentes potenciadores de la penetración. Por tanto, un aspecto clave en la formulación de este tipo de formas farmacéuticas es el diseño de su composición con el fin de optimizar su utilidad terapéutica. La Farmacopea Europea establece varias categorías de formas farmacéuticas semisólidas, las más comunes en el ámbito hospitalario son: pomadas, cremas o emulsiones y geles.

Las pomadas constan de una base o excipiente en una sola fase en la que se dispersan principios activos sólidos o líquidos. En general, tienen una gran oclusividad que impiden la pérdida de agua transepidérmica por transpiración, induciendo así a la hidratación de la piel. Son inertes, no interaccionan con los principios activos incorporados y no irritan la piel. Según su capacidad de absorber agua, podemos clasificar las pomadas en:

- **Pomadas hidrófobas o lipófilas:** también denominados ungüentos. Sólo absorben pequeñas cantidades de agua. Las bases utilizadas principalmente son la vaselina o parafina, parafina líquida, aceites vegetales y ceras. Son muy untuosas y dejan un alto residuo graso, por lo que son menos aceptadas a nivel cosmético, pero de gran utilidad en afectaciones con piel muy seca y zonas queratinizadas como, por ejemplo, la vaselina salicilica.
- **Pomadas hidrófilas:** sus bases son miscibles en agua (en cantidades apropiadas), como, por ejemplo, los polietilenglicoles líquidos y sólidos (macrogoles). Se caracterizan por una buena extensibilidad y que no son irritantes.
- **Pomadas que emulsionan con agua o bases de absorción:** pueden absorber grandes cantidades de agua, gracias a la adición a las bases hidrófobas de emulgentes tipo W/O, como lanolina, alcoholes de lanolina, ésteres de sorbitano, monoglicéridos y alcoholes grasos.

Las cremas o emulsiones son un grupo de preparaciones con mucha variabilidad, están constituidas por una fase lipófila o apolar y una fase acuosa o polar, inmiscibles o parcialmente miscibles entre sí. Permiten la incorporación en una misma preparación de principios activos hidrófilos y lipófilos. El agente emulgente proporciona estabilidad al sistema, es un agente anfílico que se interpone entre las fases polar y apolar, formando micelas. Según el tipo de fase externa, las emulsiones o cremas clásicas se clasifican en:

- **Cremas lipófilas:** de fase externa lipófila con emulgentes W/O. Tienen mayor función protectora y acción oclusiva, pero menor aceptación cosmética por su mayor contenido graso. Son de utilidad en patologías secas. Facilitan la liberación de principios activos liposolubles.
- **Cremas hidrófilas:** de fase externa acuosa con emulgentes O/W. Son las más habituales, por su gran adaptabilidad y sus propiedades cosméticas agradables, son la opción principal para múltiples aplicaciones terapéuticas.

Por tanto, variando la proporción de agua y grasa podemos obtener desde emulsiones untuosas con efecto oclusivo a emulsiones muy acuosas y ligeras, con diferente aplicabilidad según la patología y área a tratar. Pueden ser emolientes e hidratantes.

Los geles son preparaciones líquidas gelificadas con ayuda de un agente apropiado. A nivel fisicoquímico, un gel es una solución coloidal en la que el agente gelificante se distribuye de forma homogénea en el solvente (en el que se disuelven o dispersan los principios activos) pro-

duciendo un aumento de viscosidad o gelificación y aportando la consistencia de semisólido. Según si contienen o no excipientes hidrófilos, se clasifican en:

- **Lipogeles (u oleogeles):** están constituidos por excipientes como la parafina líquida adicionada de polietileno, aceites grasos gelificados con sílice coloidal o por jabones de aluminio o zinc. Tienen un uso más minoritario.
- **Hidrogeles:** se elaboran con excipientes hidrófilos, como agua, glicerol o propilenglicol gelificados con agentes orgánicos (como los derivados de la celulosa o del ácido acrílico) o inorgánicos (como la bentonita). Tienen un poder refrescante, con aceptación cosmética y facilidad de aplicación. Pueden producir resecamiento y no favorecen la penetración de los principios activos.

Las pastas están formadas por un alto porcentaje de sólidos finamente dispersos en un excipiente lipófilo (pastas grasas) o hidrófilo (pastas acuosas). Tienen una consistencia elevada. Las pastas grasas tienen propiedades oclusivas y las pastas hidrófilas tienen aplicación en afecciones inflamatorias. No son aceptadas a nivel organoléptico ni reológico, por ello se encuentran en desuso.

5 ASPECTOS PRÁCTICOS EN LA ELABORACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS TÓPICAS NO ESTÉRILES

La preparación de formas farmacéuticas de uso tópico debe realizarse siempre conforme a los procedimientos normalizados descritos en las monografías de la Farmacopea Europea y el Formulario Nacional. No se deben utilizar principios activos o excipientes que puedan ser irritantes, abrasivos o cáusticos por vía tópica. En el caso de no disponer de materia prima y recurrir al uso de especialidades comerciales sólidas, como comprimidos, se deben triturar y tamizar para minimizar el tamaño de partícula, con el fin de evitar posibles abrasiones o irritaciones en la piel tratada y asegurar la uniformidad de la preparación y una correcta dosificación.

5.1. ELABORACIÓN DE SOLUCIONES Y SUSPENSIONES TÓPICAS

Según su naturaleza química, los principios activos serán solubles en unos vehículos e insolubles en otros. Por ejemplo, el agua es un solvente polar en el que se disuelven fácilmente principios activos polares como el sulfato de zinc. Mientras que otros como los corticoides tienen mayor afinidad por vehículos apolares como el alcohol y son prácticamente insolubles en agua. Para cada principio activo hay que revisar el espectro de solubilidad (muy soluble, fácilmente soluble, soluble, bastante soluble, poco soluble o prácticamente insoluble) en los diferentes solventes y este puede variar entre principios activos de una misma familia. La cantidad máxima de principio activo que es soluble por unidad de solvente o coeficiente de solubilidad puede variar en función del pH, la temperatura y el tamaño de partícula, entre otros. En las formulaciones en las que se incluyan diferentes principios activos se deberá comprobar la compatibilidad entre ellos en solución y revisar la aparición de precipitados. Por tanto, en la elaboración de soluciones tópicas debemos tener en cuenta la solubilidad de los principios activos en los solventes seleccionados para garantizar la viabilidad galénica de la preparación. La selección del vehículo también se hará en función del uso terapéutico y la zona de aplicación. Por ejemplo, hay que evitar el uso de soluciones alcohólicas a nivel de mucosas o piel sensible y de otros solventes agresivos que puedan reseca y dañar la piel⁵.

En algunas ocasiones será necesaria la adición de cosolventes para conseguir la solubilización del principio activo. Las funciones de los cosolventes son: incrementar la solubilidad y la absorción de los principios activos y favorecer la extensibilidad de las soluciones. Los cosolventes más habituales son los polioles (glicerina, propilenglicol, sorbitol...) y algunos tensioactivos como los polisorbatos, que favorecen la humectación y presentan buena tolerancia. Otros cosolventes más agresivos e irritantes tienen un uso limitado cuando no hay alternativa, como son el éter, cloroformo y acetona. Los cosolventes que aumentan la absorción del principio activo más usados son el propilenglicol y los ácidos grasos insaturados. Una opción para los principios activos insolubles en el vehículo adecuado es la elaboración de suspensiones, aunque desde el punto de vista terapéutico tiene sus implicaciones, ya que los principios activos en suspensión favorecen la acción secante, astringente y protectora a nivel superficial, pero su capacidad de absorción y penetración está muy limitada. En las suspensiones se produce una sedimentación de los principios activos con mayor o menor rapidez, mediante agitación se debe recuperar el aspecto homogéneo, translúcido y opaco de las preparaciones para no comprometer su acción terapéutica. Para mejorar este proceso, se recurre a la pulverización de las partículas de principio activo, al uso de tensioactivos para evitar la compactación excesiva del sedimento o incrementando la viscosidad del vehículo para favorecer la resuspensión.

5.2. ELABORACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS SEMISÓLIDAS

El Formulario Nacional, en los procedimientos de elaboración de formas farmacéuticas, establece las fórmulas patrón para cada tipo de preparación de consistencia semisólida, en ellas se determina el % de cada uno de los componentes o fases que forman las preparaciones. Nos sirve de guía para el diseño y desarrollo de las preparaciones a elaborar según el principio activo y la indicación terapéutica.

5.2.1. ELABORACIÓN DE POMADAS

El principal excipiente hidrófobo utilizado en la formulación de pomadas es la vaselina filante. Las pomadas hidrófobas formuladas con vaselina filante son oclusivas, inertes y estables. Es posible modificar la consistencia de la preparación según el tipo de aplicación requerida, se puede endurecer añadiendo ceras o bien fluidificar mediante aceites vegetales o minerales, como la vaselina líquida, para una mejor extensibilidad.

Si se requiere fundir los componentes de la formulación, se deberán calentar como mínimo a la temperatura del componente con mayor punto de fusión, excluyendo los principios activos. Siempre que hay que calentar fases, se debe revisar si los principios activos son termolábiles para seleccionar el momento de su incorporación. Para incorporar principios activos cristalinos hidrosolubles, si no se obtiene una completa pulverización de los mismos, no se puede garantizar una correcta homogeneidad de la preparación y, por tanto, una correcta dosificación del principio activo. En ese caso, puede ser necesaria la incorporación de agua a la vaselina filante, por ejemplo, para diluir un principio activo (como la urea o la resorcina)¹¹. En ese caso, se debe optar por formular una base de absorción W/O mediante la adición de emulgentes como la lanolina anhidra, el sorbitan oleato o el alcohol cetílico, que permiten la incorporación de gran cantidad de agua (Tabla 1). Además, se consigue una mayor liberación de los principios activos hidrófilos y unas preparaciones más emolientes.

Para formular pomadas hidrófilas, se usan excipientes anhidros como los polietilenglicoles o macrogoles. El peso molecular determina su consistencia semisólida, a mayor peso molecular

mayor consistencia. Son solubles en agua, pero a mayor peso molecular también aumenta su afinidad por las grasas. La combinación de polietilenglicoles determinará la consistencia de la pomada hidrófila, por ejemplo, la pomada de polietilenglicol USP combina PEG 400 (consistencia más líquida) con PEG 3350 (de consistencia sólida). Las pomadas hidrófilas tienen aplicabilidad en formulaciones para heridas y zonas exudativas por la propia higroscopicidad del vehículo. Los principios activos se incorporan en suspensión o bien también pueden aceptar cierta cantidad de agua para su disolución.

Tabla 1. Pomadas: fórmulas patrón (PN/L/FF/006/00) y ejemplos

Pomadas hidrófobas	Vaselina salicílica (FN/2003/PO/032)
Principio activo c.s. Excipiente hidrófobo c.s.	Ácido salicílico 5 g Parafina líquida 3 g Parafina filante c.s.p. 100 g
Bases de absorción o pomadas que emulsionan agua	Vaselina salicílica con urea
Principio activo c.s. Excipiente hidrófobo c.s. Emulgente tipo W/O c.s.	Urea 20 % Acido salicílico 5 % Agua purificada 20 % Lanolina anhidra 15 % Parafina filante c.s.p. 100 g
Pomadas hidrófilas	Pomada de polietilenglicol USP
Principio activo c.s. Mezcla de macrogoles c.s.	PEG 400 60% PEG 3350 40%

5.2.2. ELABORACIÓN DE EMULSIONES

En las emulsiones, habitualmente los principios activos se solubilizan o dispersan en la fase acuosa y suele ser el componente mayoritario de estas formas farmacéuticas (Tabla 2). La fase oleosa está formada por combinaciones de componentes lipófilos (como vaselinas, aceites vegetales, siliconas y ceras). Su composición cualitativa y cuantitativa determinará las características organolépticas y reológicas de la preparación, como su oclusividad, evanescencia y emolencia, entre otras. En las opciones de variabilidad entre fases radica la versatilidad de este grupo y las múltiples opciones terapéuticas que ofrecen.

Tabla 2. Fórmulas patrón emulsiones (PN/L/FF/002/00)

	Emulsión O/W	Emulsión W/O
Principio activo	x %	x %
Fase grasa	10-30 %	10-50 %
Fase acuosa	60-85 %	40-85 %
Emulgente	≤ 10 %	≤ 10

Además, del emulgente, en las emulsiones se incluyen otros excipientes que permiten mejorar la formulación final como: humectantes, estabilizantes, conservantes, antioxidantes y agentes reguladores del pH. Es preferible evitar el uso de perfumes o esencias para evitar irritaciones, a no ser que sean imprescindibles para enmascarar características organolépticas desagradables del principio activo como, por ejemplo, el intenso olor sulfúreo desagradable de la acetilcisteína, utilizada en emulsiones O/W o W/O en combinación con urea para el tratamiento de la ictiosis lamelar¹². Para la incorporación de principios activos y coadyuvantes a una emulsión

hay que tener en cuenta su hidrosolubilidad y liposolubilidad, si son termolábiles, volátiles u oxidables. Si los principios activos son hidrosolubles, se disuelven en la fase acuosa y los liposolubles en la fase grasa.

En ese caso de principios activos insolubles, termolábiles, volátiles u oxidantes se deberán incorporar a una emulsión O/W formando una pasta con un excipiente hidromiscible (como glicerina o propilenglicol) y a una emulsión W/O formando una pasta con la vaselina líquida.

En general, en la elaboración de emulsiones se preparan ambas fases acuosa y oleosa por separado, y se calientan al baño maría. La temperatura mínima a la que se deberán calentar ambas fases viene determinada por el componente con el mayor punto de fusión. En el mezclado de ambas fases, hay tres métodos diferentes:

- Continuo o simple: añadir ambas fases al mismo tiempo, se requiere regular la dosificación para conseguir la adición simultánea y proporcional de ambas fases.
- Directo: se añade la fase interna sobre la fase externa. Útil cuando hay poca proporción de fase interna.
- Indirecto: la fase externa se añade lentamente a la fase interna (inversión de fases). Se obtiene un tamaño de gota mucho menor.

Posteriormente, dejar enfriar gradualmente bajo agitación hasta alcanzar la temperatura ambiente. La preparación de emulsiones con bases oleosas o acuosas requiere en la mayoría de los casos una homogenización enérgica, es recomendable el uso de emulsificadores o batidoras, para asegurar la adecuada interposición entre los principios activos y la base.

Las bases autoemulsionables son aquellas bases semielaboradas por la industria para la elaboración de emulsiones. En general, contienen las sustancias grasas básicas y los emulgentes (por eso son autoemulsionables) y solo requieren de la incorporación de la fase acuosa y los principios activos. También se comercializan emulsiones ya elaboradas a las que no hay que incorporar agua, sólo los principios activos. Se puede valorar añadir coadyuvantes para aumentar más su calidad cosmética. En general, estas bases permiten trabajar en frío y reducir los tiempos de elaboración, aunque por su coste pueden encarecer la fórmula final. Se deben seguir siempre las fichas técnicas y especificaciones de cada proveedor. Los distintos proveedores disponen de un amplio catálogo de bases autoemulsionables, y cada vez más, con estudios de compatibilidad y estabilidad con diferentes principios activos.

5.2.3. ELABORACIÓN DE GELES

El aspecto clave en la formulación de geles es escoger el gelificante adecuado en base a sus características como, por ejemplo, el porcentaje de alcohol que pueden aceptar, la tolerancia a electrolitos y el rango de pH en el que son estables, y también según las características del principio activo, el tipo de gel y la consistencia necesaria. La cantidad de agua determinará las propiedades reológicas del gel, una gran cantidad de agua le aporta un comportamiento plástico y una extensibilidad adecuada para su aplicación tópica. Según la consistencia resultante, obtendremos un gel fluido (útiles en la aplicación en la mucosa oral, como la lidocaína viscosa o la solución sialosintética), un gel semifluido (de consistencia intermedia para facilitar la aplicación en zonas extensas, por ejemplo, en geles anestésicos) o bien un gel consistente (el más habitual para uso cutáneo localizado)⁵. Dentro de los hidrogeles, se pueden diferenciar entre acuosos o

hidroalcohólicos según el diluyente necesario para los principios activos a formular. Se deberá conocer la solubilidad del principio activo y la zona de aplicación, estando contraindicados los geles hidroalcohólicos en mucosas y zonas sensibles. El uso de humectantes como el propilenglicol es frecuente en la formulación de geles, favorecen la incorporación de los principios activos y permiten reducir la desecación. También es habitual el uso de reguladores del pH para favorecer la disolución de los principios activos o bien la reticulación del gel (como por ejemplo el uso de trietanolamina en el gel de carbómero o gel neutro) (Tabla 3).

Tabla 3. Geles: fórmula patrón y ejemplos

Fórmula patrón (PN/L/FF/003/00)	Gel neutro (FN/2003/EX/020)	Gel metronidazol 1% (FN/2003/FMT/019)
Principio activo % Gelificante/s..... c.s. Regulador pH (si procede) .. c.s. Diluyente c.s.	Carbómero (940) 1 g Propilenglicol 5 g Agua conservante c.s.p. 100 g Trolamina (trietanolamina) .. c.s. pH 6-6,5	Metronidazol 1 g Propilenglicol c.s. Gel neutro..... c.s.p. 100 g

6 VEHÍCULOS PARA FORMULACIÓN MAGISTRAL TÓPICA: CARACTERÍSTICAS, CLASIFICACIÓN Y CRITERIOS DE SELECCIÓN

En la mayoría de formas farmacéuticas tópicas, los principios activos están incorporados en bases o vehículos que permiten su contacto con la piel. Por tanto, la elección de un vehículo adecuado tiene un gran impacto sobre la biodisponibilidad del fármaco y en su efecto terapéutico. El vehículo debe liberar el principio activo en el lugar y a la velocidad adecuadas para permitir su acción. La afinidad de este entre el excipiente y los tejidos deberá balancearse de forma adecuada para optimizar su efecto terapéutico. Además, se deberán validar las propiedades físico-químicas para garantizar la estabilidad de la preparación y descartar la presencia de incompatibilidades que puedan provocar una pérdida de acción.

Las características que deben reunir los excipientes utilizados son^{1,5}:

- Compatibilidad físico-química con el principio activo y con el material de acondicionamiento.
- Cesión apropiada del principio activo, según el efecto terapéutico deseado.
- pH neutro o débilmente ácido, lo más próximo posible a la piel, si así lo permite el principio activo.
- Extensibilidad y consistencia adecuadas.
- Buena tolerancia cutánea, no irritante o sensibilizante.
- Estabilidad frente a factores ambientales, como la oxidación, para garantizar la conservación de la preparación.
- Fácilmente lavables y en la medida de lo posible que no manchen la piel ni los tejidos.
- Si el lugar de aplicación son grandes lesiones de la piel, deberá resistir el proceso de esterilización.

Aunque los excipientes o vehículos deban ser inertes, sin propiedades farmacológicas, sí que ciertas características como la emolencia o la oclusividad pueden favorecer la respuesta terapéutica. Si se trata de un tratamiento crónico también resulta importante tener en cuenta las preferencias del paciente, en la medida de lo posible, para mejorar el cumplimiento terapéutico.

6.1. PRINCIPALES VEHÍCULOS PARA FORMULACIÓN MAGISTRAL TÓPICA

6.1.1. EXCIPIENTES LÍQUIDOS

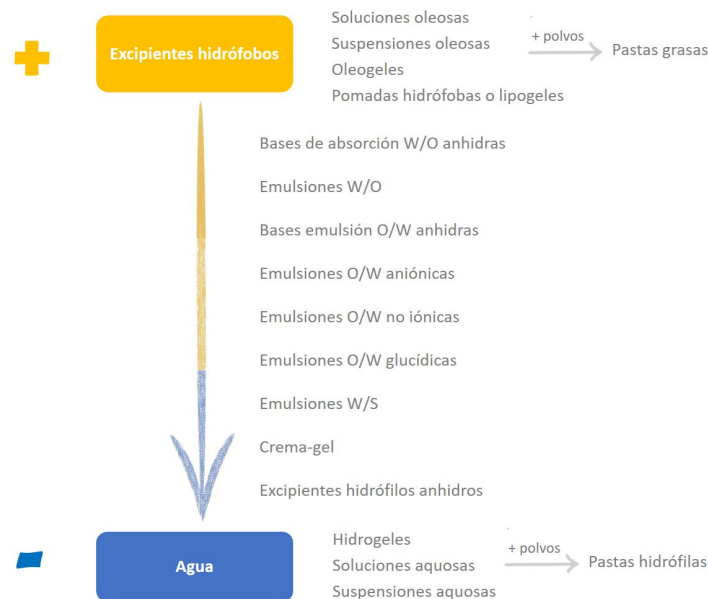
Los principales excipientes líquidos utilizados en la elaboración de formas farmacéuticas tópicas son¹:

- **Agua:** es el solvente por excelencia. El agua es el principal excipiente utilizado en formulación magistral tópica. Tiene una alta polaridad que favorece la disolución de algunos principios activos, pero también ocasiona problemas de degradación como la oxidación y la hidrólisis. Por ello, las soluciones acuosas suelen tener períodos cortos de estabilidad y problemas de incompatibilidad. Considerar el uso de agua conservante para mayor estabilidad microbiológica.
- **Etanol:** es un disolvente excelente, tiene una polaridad intermedia entre el agua y los solventes apolares (aceites). Es frecuente la elaboración de soluciones hidroalcohólicas para conseguir la solubilidad de los principios activos, ya que las soluciones de etanol 96° son muy secantes y una aplicación continuada puede dar lugar a sensibilidad y dificultar la absorción de los principios activos. El etanol, además, tiene propiedades conservantes, anhidróticas, rubefacientes, astringentes y hemostáticas.
- **Aceites minerales y vegetales:** hay pocos principios activos solubles solo en aceites, suelen ser solubles en otros solventes. Son vehículos emolientes y no irritativos, de interés en algunas patologías y áreas corporales a tratar como el conducto auditivo, la zona capilar o la piel atópica. El factor limitante de su uso es la concentración necesaria de los principios activos y su límite de solubilidad.
- **Glicerina:** es un agente deshidratante osmótico, con aplicabilidad como vehículo u como disolvente. También es emoliente y humectante.
- **Propilenglicol:** es disolvente, cosolvente, y humectante, con propiedades conservantes. Es miscible con agua, etanol y glicerina, formando mezclas químicamente estables, de utilidad para estabilizar emulsiones. Tiene acción emoliente y protectora de la piel. A concentración elevada tiene acción queratolítica, que puede favorecer la absorción de los principios activos, aunque puede producir irritación. No se ha demostrado su relación con la sensibilización alérgica.
- **Otros líquidos utilizados** con menor frecuencia son la acetona, el éter y el sorbitol, pero pueden ser necesarios para algunos principios activos.

6.1.2. VEHÍCULOS DE CONSISTENCIA SEMISÓLIDA

Las propiedades reológicas de los vehículos semisólidos permiten la deformación y extensión de las formas farmacéuticas que los contienen. Se clasifican en función de su lipofilia (Figura 2).

Figura 2. Grado de lipofilia: vehículos y formas farmacéuticas.



Los diferentes vehículos semisólidos se caracterizan por^{1,5}:

- **Bases hidrófobas o lipogeles:** son vehículos lipófilos, predominantemente apolares, usados aislados o en combinación. Son muy oclusivos y emolientes, tienen la capacidad de suavizar e hidratar la piel induciendo la retención de agua y sudor. Ceden muy rápidamente los principios activos hidrófilos. En este grupo se incluyen: vaselinas, aceites vegetales, siliconas, ceras y glicéridos semisintéticos. El más utilizado es la vaselina filante.
- **Bases de absorción anhidras:** formadas por vehículos hidrófobos a los que se añaden emulgentes W/O. Su principal aplicación es añadir a la vaselina o mezcla de parafinas, la lanolina como emulgente. La lanolina sola ya es una base de absorción, pero es inestable, tiene un tacto desagradable y un elevado punto de fusión. Pueden usarse en preparaciones emolientes como los excipientes hidrófobos, pero sin su capacidad oclusiva drástica. Aunque su principal aplicación es la preparación de emulsiones W/O.
- **Emulsiones W/O:** están constituidas por las bases de absorción W/O anhidras a las que se les adiciona agua. La principal característica de estos vehículos es la oclusividad, dejan un alto residuo graso que impide la evaporación del agua de la piel. Tienen acción emoliente. La proporción de grasa puede ser muy variable. Por ejemplo, las *cold cream* o cremas refrescantes tienen un elevado contenido graso (entre el 70-85%) lo que da lugar a emulsiones lábiles que, al administrarse sobre la piel y por efecto de la temperatura, se rompen y ceden el agua incorporada produciendo una sensación refrescante. Las *cold cream* se elaboran con un alto contenido de aceite de vaselina o de aceite de almendras. Los nuevos emulgentes permiten regular el contenido graso de un 10-15% hasta un 50%, dando lugar a emulsiones más ligeras y agradables.
- **Bases de emulsión O/W anhidras:** formadas por vehículos hidrófobos y emulgentes O/W. No se usan directamente sobre la piel, al contrario de las bases de absorción W/O. Se adiciona agua para formar emulsiones O/W. Según la carga del emulgente pueden

ser aniónicas, catiónicas y no iónicas. Las bases no iónicas son preferibles por razones de inocuidad, son compatibles con mayor cantidad de principios activos. Se eliminan más fácilmente con agua, por ello se denominan excipientes lavables. Por ejemplo, encontramos en este grupo la base Neo PCL O/W y la pomada de cetomacrogol.

- **Emulsiones O/W:** son el vehículo más utilizado por vía tópica. Constituidas por bases de absorción anhidra O/W y agua. Presentan una gran versatilidad, en la proporción de fase grasa, pudiendo obtener desde emulsiones fluidas o leches (10% fase grasa) a emulsiones consistentes (40-50% fase grasa). Son fácilmente lavables. La alta proporción de agua aumenta la evanescencia de la crema, tras su aplicación sobre la piel pierden el agua sin dejar residuo graso. Se clasifican en aniónicas o no iónicas según los emulgentes O/W que contienen. Por ejemplo, la base Beeler (descrita en el Formulario nacional, con laurilsulfato sódico como emulgente) es una base aniónica con baja fase grasa, es más irritante y menos agradable que otras emulsiones aniónicas, como la base crema Lanette. Esta contiene como emulgente el cetostearyl sulfato sódico y el alcohol cetosteárico, regulando el contenido de fase grasa se puede formular desde una loción Lanette a una crema o ungüento. La crema base Lanette es muy utilizada y permite incorporar varios principios activos, aunque incompatible con electrolitos fuertes y sustancia ácidas. Las emulsiones no iónicas también permiten regular su contenido graso y su fluidez, además gracias al uso de emulgentes no iónicos, tienen mayor compatibilidad y no son irritantes, se pueden aplicar en zonas y pieles sensibles. Las emulsiones glucídicas son un tipo de emulsiones no iónicas que contienen emulgentes naturales derivados de la glucosa, con baja fase grasa o incluso ausente, pero acción hidratante adicional derivada del emulgente. Son muy bien toleradas y muy agradables, también son una buena alternativa para pieles sensibles. Otra nueva alternativa en la elaboración de emulsiones O/W, son las crema-gel, una pseudoemulsión de fase grasa reducida (menos del 20%) y con la fase acuosa gelificada. Permiten elaborarse en frío y pueden ser una alternativa a los principios activos termosensibles. Se elaboran con polímeros acrílicos modificados o con derivados de la celulosa que actúan como gelificantes y emulgentes. Son no irritantes, no comedogénicos, refrescantes y agradables, al absorberse rápidamente y no dejar residuo graso.
- **Emulsiones silicónicas W/S:** son emulsiones con fase externa silicónica y fase interna acuosa. Tienen propiedades protectoras como las emulsiones W/O, pero con menor fase grasa. No son comedogénicas y permiten la transpiración de la piel. Presentan una excelente extensibilidad, alta emoliencia y muy buena tolerancia. Como inconvenientes presentan la necesidad de energía mecánica de agitación para asegurar la estabilidad de la emulsión y una menor compatibilidad con principios activos que el resto de emulsiones.
- **Excipientes hidrófilos:** vehículos no grasos, por tanto, no oclusivos. Los excipientes hidrófilos en presencia de agua, adquieren consistencia semisólida. Se pueden diferenciar en excipientes anhidros e hidrogeles. Las bases anhidras pueden ser líquidas o sólidas, normalmente de estructura polimérica, como los derivados del polietilenglicol u otros glicoles. Los hidrogeles se obtienen por esponjamiento limitado de sustancias orgánicas macromoleculares o combinaciones inorgánicas. Contienen entre 80-90% de agua (tabla 4).

Tabla 4. Clasificación de los vehículos semisólidos y ejemplos.
Adaptado de Dávila-Pousa.

Bases hidrófobas (lipogeles)	Vaselina		
	Parafinas		
	Plastibase (vaselina polietilenada)		
	Siliconas	Dimetilpolisiloxanos (dimeticonas 300-400)	
	Ceras	Cera blanca (cera de abejas)	
	Aceites vegetales (glicéridos naturales)	Aceite oliva, almendra, sésamo, aguacate, cacahuete, Argán...	
	Glicéridos semisintéticos y sintéticos	Miristato isopropilo Decilo oleato (Cetiol® V) Palmitato isopropilo	
Bases de absorción anhidras	Bases hidrófobas + emulgentes W/O	Vaselina-lanolina Pomada cetílica Petrolatum hidrofílico USP Neo PCL W/O Base de absorción PR W/O	
Emulsiones W/O	Bases de absorción anhidras + agua	Cold creams Linimento óleo calcáreo	
Bases de emulsión O/W anhidras (excipientes lavables)	Bases hidrófobas + emulgentes O/W ± componentes hidrófilos	Aniónicas	Ceras Lanette N y SX
		Catiónicas	Pomada cetrimida
		No iónicas	Neo PCL O/W Pomada cetromacrogol
Emulsiones O/W	Bases de emulsión O/W anhidras + agua	Aniónicas	Base Beeler Loción Lanette Base crema Lanette Crema acuosa BP
		No iónicas	Ungüento hidrófilo Crema glucídica Base L-200 O/W
		Crema-gel (pseudoemulsión O/W con fase acuosa gelificada)	
Emulsiones W/S	Emulgentes W/S + silicona + agua	Base silicónica	
Bases hidrófilas (hidrogeles)	Bases anhidras	Polietilenglicoles (macrogoles)	
	Hidrogeles	Gelificantes inorgánicos	Dióxido de silicio Bentonita
		Gelificantes orgánicos	Goma xantana Celulosa y derivados Ácido poliacrílico (carbómero o carbopol) Alcohol polivinílico Polivinilpirrolidona

La tendencia actual de la formulación magistral en dermatología es mejorar la aplicación de los principios activos en las áreas a tratar (con el desarrollo de vehículos específicos según la zona a tratar), la tolerancia de la piel (selección de excipientes según sensibilidades o intolerancias) y para potenciar la adherencia al tratamiento de los pacientes gracias a las características organolépticas agradables de los vehículos (como espumas, emulsiones glucídicas, crema-gel o emulsiones W/O con menor contenido graso)⁵. Además de estrategias que aumentan la penetración de fármacos, como el uso de potenciadores de la absorción (como Transcutol®) o ve-

hículos transdermales como el gel PLO (*Pluronic lecitin organogel*, con aplicación en la administración transdérmica de principios activos en el tratamiento del dolor neuropático, como ketamina o amitriptilina¹³) o las bases liposomales (aunque para extenderse su uso faltan más estudios comparativos de seguridad y eficacia frente a las formulaciones convencionales, como para la aplicación tópica de inhibidores de JAK, tofacitinib y ruxolitinib, en el tratamiento de la alopecia areata^{14,15}).

6.2. CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE VEHÍCULOS

En la selección y formulación del vehículo deben tenerse en cuenta múltiples factores relacionados con el paciente, el principio activo y el vehículo considerado. En cuanto a los criterios que dependen del paciente principalmente deben valorarse: el tipo de lesión cutánea, el estadio de la enfermedad y su localización corporal, así como la edad del paciente. Desde el punto de vista de la farmacotecnia, destacan la naturaleza físico-química de los principios activos y su compatibilidad con los vehículos considerados, así como las propiedades reológicas y acciones propias del vehículo y el grado de absorción del principio activo.

6.2.1. FACTORES FISIOPATOLÓGICOS DEL PACIENTE

- *Tipo de lesión y estadio de la enfermedad*

Se deberá diferenciar si se trata de un proceso agudo o crónico, si la lesión es seca o húmeda. También hay que tener en cuenta el estado del estrato córneo (ausente, dañado o engrosado) ya que influirá en la penetración del principio activo, por ejemplo, una pérdida de estrato córneo (en eccemas, erosiones o quemaduras) aumenta el grado de absorción del principio activo. Un proceso agudo cursa con inflamación y vesiculación, generalmente son lesiones húmedas y procesos eritematosos-exudativos. Las lesiones crónicas suelen presentarse encostradas, fisuradas y con formación de escamas, son lesiones secas que suelen cursar con prurito¹ (Tabla 5).

Tabla 5. Forma farmacéutica según tipo de lesión y estadio de la enfermedad.
Adaptado de Dávila-Pousa.

Estadio	Tipo de lesión	Características	Forma farmacéutica
Aguda	Lesiones húmedas Procesos eritematosos y exudativos Seborrea	Eritema	Polvos, emulsiones, cremas O/W, hidrogeles
		Vesículas Ampollas	Soluciones, lociones, fomentos
		Exudación	Fomentos
Crónica	Lesiones secas Lesiones encostradas y fisuradas Psoriasis, eccemas	Xerosis	Pomadas, lipogeles
		Descamación Costras	Pomadas, pastas grasas
		Queratosis Liquenificación	Cremas W/O, pomadas, ungüentos
Subagudas	Intermedia: áreas secas y zonas húmedas con costra		Emulsiones W/O Emulsiones O/W

El vehículo puede tener un efecto terapéutico por sí mismo y un error en la elección del mismo puede llevar a un retraso en la curación o empeoramiento clínico de las lesiones. Las propiedades principales del vehículo a tener en cuenta según el proceso de la enfermedad es la capacidad de desecación de heridas y su oclusividad o efecto hidratante (Tabla 6). Las preparaciones

acuosas no oclusivas son de elección en procesos agudos y lesiones húmedas para favorecer la acción de secado de la piel. Por ejemplo, el uso de soluciones acuosas clásicas como el ácido bórico al 3% o el ácido acético al 5% pueden suponer una alternativa al tratamiento de las heridas infectadas por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente^{16,17}. Las preparaciones oclusivas, como las pomadas y ungüentos, favorecen la rehidratación de la zona afectada y la penetración de los principios activos, de utilidad en procesos crónicos.

- *Localización corporal y extensión de la lesión*

Existen cuatro zonas anatómicas y fisiológicamente bien diferenciadas, por el diferente grosor del estrato córneo y el grado de vascularización: facial, troncal, capilar y palmoplantar. Para la zona facial, conviene usar vehículos poco grasos para evitar la aparición de comedones, como lociones, geles, crema-gel y emulsiones de baja fase grasa. Por ejemplo, es habitual el uso de sirolimus en pomada tópica para el tratamiento de los angiofibromas faciales en pacientes con esclerosis tuberosa. La consistencia pomada facilita la administración sobre las lesiones concretas, pero con el inconveniente de su efecto comedogénico, por ello se han probado otros vehículos como gel hidrofílico, emulsión O/W o emulsión W/O^{18,19,20}. Para el tratamiento capilar, se utilizan formas farmacéuticas lavables, como lociones, geles o espumas, para evitar la incomodidad de aplicar un excipiente grasoso. En la zona troncal, dependerá de la extensión del área afectada, si es una zona pequeña o moderada se optará por cremas o pomadas. Pero si se debe tratar una gran extensión corporal serán de elección las soluciones, las emulsiones fluidas o las crema-gel. Para los pliegues o áreas intertriginosas, se escogen formas que absorban la humedad propia de estas zonas como los fomentos o los polvos, aunque también pueden ser de utilidad las emulsiones o cremas. En la zona palmoplantar, el estrato córneo es más grueso y las lesiones suelen ser secas, se utilizarán emulsiones W/O, pomadas y ungüentos. Pero si la dermatosis es vesiculosa o exudativa, primero se aplicarán fomentos hasta que se seque (Tabla 6). Por ejemplo, el uso de una base de absorción W/O en casos de eritrodisestesia palmoplantar grado 3 (con descamación, ulceración, ampollas y dolor intenso incapacitante) para una combinación de principios activos: queratolítico, anestésico y corticoide, puede favorecer la penetración de los fármacos en la zona palmoplantar y mejorar la respuesta terapéutica²¹.

Tabla 6. Forma farmacéutica según propiedades y aplicaciones ^{1,5,6,22}

Forma farmacéutica	Absorción principio activo	Características	Aplicaciones
POLVOS	Acción superficial No atraviesan estrato córneo	Acción secante y refrescante	Tratamiento áreas intertriginosas Áreas inflamadas
LOCIONES/SOLUCIONES	Absorción baja Deposito superficial	Enfrían y suavizan la piel Acción secante	Lesiones agudas y subagudas, exudativas, áreas inflamadas. Zonas pilosas y cara. Piel grasas.
PASTAS	Acción superficial (pastas acuosas) Absorción muy baja (pastas grasas)	Secantes (pastas acuosas) Capacidad oclusiva media (pastas grasas)	Lesiones exudativas de tipo agudo o subagudo, idóneo para pliegues. Función barrera.
GELES HIDRÓFILOS	Absorción baja/media Acción superficial	Acción refrescante Sensación ligera	Lesiones agudas, heridas exudativas, áreas inflamadas Áreas pilosas y cara, piel grasas
EMULSIONES O/W	Absorción media	Evanescentes Emolientes Extensibilidad alta	Lesiones agudas, subagudas o húmedas. Piel normales y área de piel fina (cara, axilas, escroto).

Forma farmacéutica	Absorción principio activo	Características	Aplicaciones
EMULSIONES W/S	Absorción media	Alta evanescencia y tolerancia No comedogénicas	Lesiones húmedas Piel rostro Pieles grasas
CREMAS-GEL	Absorción baja	Emolientes No comedogénicas	Zonas sensibles Pieles grasas
EMULSIONES W/O	Absorción media/alta	Evanescentes Acción refrescante y protectora Emolientes y lubricantes	Lesiones crónicas, secas o escamosas. Área de piel gruesa (palmas, plantas).
POMADAS/OLEOGELES	Absorción alta	Capacidad oclusiva media Acción emoliente y lubricante	Lesiones crónicas, secas o escamosas. Área de piel gruesa (palmas, plantas), hiperqueratósica y liquenificadas.
UNGÜENTOS	Absorción muy alta	Capacidad oclusiva importante	Lesiones crónicas Área de piel gruesa (palmas, plantas), hiperqueratósica y liquenificadas. Dermatitis localizadas

6.2.2. FACTORES FÍSICO-QUÍMICOS DEL PRINCIPIO ACTIVO Y EL VEHÍCULO

- *Características físico-químicas del principio activo*

Como hemos visto la lipofilia, el grado de ionización y el peso molecular del principio activo favorecen su penetración en la piel. Deben tenerse en cuenta, junto con su lugar de acción, para seleccionar la forma farmacéutica más adecuada. Por ejemplo, incluir un fármaco hidrófilo en un vehículo hidrófobo y a alta concentración hace que éste difunda más rápidamente hacia el estrato córneo. El tiosulfato sódico es una molécula muy polar y muy soluble en agua, se utiliza en el tratamiento de la calcinosis cutis, formulada a diferentes concentraciones 10-25% en vaselina para facilitar la penetración del principio activo. Para mejorar la extensibilidad, se pueden elaborar emulsiones O/W y W/O, pero en estas preparaciones semisólidas en concentraciones superiores al 10% pueden desestabilizarse con frecuencia^{23,24}. Hay que tener en cuenta la solubilidad del principio activo al seleccionar la sal más adecuada según la forma farmacéutica a elaborar. Por ejemplo, la lidocaína base es insoluble en agua y es apta para formular emulsiones y pomadas, mientras que la lidocaína clorhidrato es muy soluble en agua y se usa frecuentemente en geles, soluciones y también en emulsiones. Para la incorporación de ambas formas de lidocaína a una emulsión se deberá tener en cuenta su solubilidad para seleccionar la forma de incorporación, disuelta en un disolvente adecuado o bien formando una pasta.

- *Compatibilidad físico-química del vehículo con el principio activo.*

Una vez seleccionada la forma farmacéutica y vehículo en base a los factores fisiológicos es imprescindible establecer la compatibilidad de todos los componentes de la fórmula, para garantizar el éxito del tratamiento y prevenir posibles toxicidades. Puede darse el caso que el vehículo seleccionado presenta una máxima absorción para la localización de la lesión a tratar pero que sea incompatible con el principio activo a incluir. Se deberá contar con información bibliográfica contrastada y/o validar la viabilidad de la preparación mediante los controles adecuados a la forma farmacéutica. Si no se dispone de materia prima y hay que recurrir a una especialidad comercial como comprimidos o cápsulas habrá que considerar también la compatibilidad de los excipientes del medicamento y el vehículo seleccionado. Es importante triturar y tamizar a polvo fino para obtener un tamaño de partícula uniforme para conseguir un

acabado de la preparación óptimo y una uniformidad en la dosificación. Por ejemplo, si no hay disponibilidad de simvastatina o lovastatina en materia prima se puede recurrir al uso de comprimidos para la formulación de emulsiones en combinación con colesterol, para el tratamiento de poroqueratosis, síndrome CHILD y otras ictiosis congénitas^{25,26,27}. Las estatinas son insolubles en agua, se incorporan en suspensión a la fase acuosa de la emulsión o bien una vez realizada la emulsión mediante el uso de humectantes, mientras que el colesterol es un emulgente W/O natural y se incorpora en la fase grasa.

7 ENVASADO, ALMACENAMIENTO Y CONSERVACIÓN

Los envases para el acondicionamiento primario de las preparaciones tópicas pueden ser de diferentes materiales como: frascos o tarros de cristal o de plástico, o bien tubos flexibles de plástico o aluminio. Los materiales se seleccionarán en función de las propiedades físico-químicas de cada preparación. Algunos principios activos presentan incompatibilidades con determinados materiales, por lo que se recomienda revisar las fichas técnicas también en la selección del envase. Todos deben asegurar la correcta conservación de la preparación: garantizando un cierre hermético, la protección de la luz, la humedad y de una posible contaminación externa durante el período de conservación y utilización. El cierre debe ser hermético para prevenir la evaporación, la oxidación y el contacto con otros factores ambientales que puedan afectar a su estabilidad. Es recomendable que posean sellados y sistemas indicadores de primera apertura para mayor higiene y seguridad.

En el caso de las emulsiones, es importante elegir un envase que, además de garantizar su máxima estabilidad, sea adecuado según la consistencia de ésta para facilitar su aplicación. La conservación debe realizarse en recipientes cerrados, completamente llenos (en cantidades ajustadas a su consumo) y con exclusión del aire (siempre que sea posible). Los tubos metálicos y los envases airless tienen la ventaja que garantizan que no se genera una cámara de aire, por lo que se minimizan los procesos oxidativos, la evaporación de agua y el riesgo de contaminación. El inconveniente del uso de tarros en el envasado de emulsiones es la elevada superficie de contacto con el aire y la luz cada vez que se abre, favoreciendo la desecación de la preparación y la oxidación (especialmente sensibles los excipientes grasos) y aumentando el riesgo de contaminación. Por tanto, están desaconsejados en formulaciones que contienen principios activos fácilmente oxidables.

La mayoría de preparaciones tópicas se conservan a temperatura inferior a 25-30°C (excepto que el principio activo requiera conservación en nevera) y es recomendable que sea constante, ya que oscilaciones en la temperatura ambiente puede dar lugar a la cristalización del principio activo o a modificaciones en el excipiente, como rotura de fases o alteraciones en la consistencia.

8 VALIDACIÓN GALÉNICA Y CONTROLES DE CALIDAD

De acuerdo con la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria (GBPP)²⁸, siempre que se vaya a realizar por primera vez una formulación magistral el farmacéutico responsable debe llevar a cabo una evaluación apropiada de los ries-

gos asociados, con el fin de determinar el nivel del sistema de calidad que debe aplicarse. El farmacéutico debe conocer el objetivo terapéutico que debe cumplir, los productos de partida, el proceso de elaboración y las necesidades del paciente. En las formas farmacéuticas tópicas, se aplica la matriz de riesgos para preparaciones no estériles de dicha guía.

En el diseño de un nuevo procedimiento, ya sea con una composición diseñada propia o al reproducir un procedimiento descrito en la bibliografía, el farmacéutico responsable deberá llevar a cabo su validación galénica para demostrar la idoneidad de la preparación. Ya que el hecho de reproducir una formulación publicada o un procedimiento facilitado por un compañero, no exime de la necesidad de realizarla. Porque las condiciones de nuestro laboratorio, el proveedor de la materia prima y excipientes, el medicamento comercial utilizado, los equipos, el personal, etc., son variables que pueden influir en el resultado. Por otra parte, algunas referencias bibliográficas pueden ser antiguas y requerir una adaptación para poder formularse en ese momento, o bien, la información indicada en la bibliografía referente a la formulación no es lo suficientemente completa y clara, lo que dificulta la reproducción exacta de la misma. Una formulación dispensada sin el consiguiente control de calidad, puede tener consecuencias a la hora de su administración al paciente: nulo o escaso efecto terapéutico, exacerbación de reacciones adversas, efectos tóxicos, etc. En este capítulo revisaremos la validación galénica de preparaciones semisólidas tópicas, ya que para las soluciones y suspensiones tópicas se pueden aplicar los criterios de las preparaciones orales líquidas. En el diseño de un procedimiento de elaboración de un semisólido tópico, la GBBP establece que, como mínimo, hay que asegurar la uniformidad del preparado, la extensibilidad, la ausencia de cristales y la ausencia de separación de fases mediante la extensión del preparado final sobre una superficie transparente o la piel.

Para realizar la validación galénica de una crema, es conveniente dejar madurar la emulsión 48 horas en envase hermético, a temperatura ambiente (excepto aquellas preparaciones cuyos principios activos requieran conservación en nevera) y en unas condiciones de humedad relativa normales antes de realizar los ensayos correspondientes al día 1. Para un período de validez de 30 días resulta de utilidad realizar las determinaciones los días 1, 8, 15, 22 y 30, para obtener una imagen representativa dentro de la vigencia establecida para la preparación. Las propiedades galénicas a determinar serían²⁹:

1. Características físicas y organolépticas:

Se verifican por observación directa. Una modificación durante la conservación puede indicar algún cambio a nivel físico-químico.

- a. **Color:** en general, blanquecino salvo que los principios activos las coloreen. Un cambio brusco o gradual de coloración, suele indicar generalmente la existencia de fenómenos de oxidación.
- b. **Olor:** de tipo jabonoso cuando están constituidas por emulgentes aniónicos (por ejemplo, por los alcoholes grasos sulfatados de la crema base de Beeler o la base Lanette). Ligero olor ceroso si contienen emulgentes no iónicos, como los polisorbatos (Tween®) o ésteres de sorbitán (Span®). Tenue olor ácido-ceroso si la emulsión se basa en siliconas.
- c. **Evanescencia y oclusividad:** situar sobre el dorso de la mano una pequeña porción de emulsión y se da un suave masaje hasta su total extensibilidad y difusión. Si el

- dorso de la mano queda con una apariencia brillante, la emulsión será oclusiva y si tiene una apariencia mate, será evanescente. Cuanto más oclusiva sea la emulsión, más difícil será su lavado con agua.
- d. **Extensibilidad aparente:** facilidad de deslizamiento de la emulsión cuando es aplicada a través de la piel. Se toma una pequeña porción de emulsión y se aplica sobre el antebrazo de forma longitudinal y en un único sentido evaluando su facilidad de deslizamiento. Cuanto mayor es la concentración de aceites y polioles, mayor es la extensibilidad de la emulsión. Se debe indicar en centímetros. Como alternativa a su aplicación sobre la piel, se puede determinar también con el incremento de superficie que experimenta una cierta cantidad de emulsión cuando se la somete a la acción de pesos crecientes conocidos, en intervalos fijos de tiempo, utilizando portaobjetos y papel milimétrico³⁰.
- e. **Consistencia aparente:** cuatro tipos en función de la resistencia al ser agitado con varilla de vidrio:
- Fluida: líquidos, con apenas resistencia.
 - Semifluida: consistencia tipo jarabe, ligera resistencia.
 - Media: resistencia moderada, apenas carecen de movimiento tras su volcado a otro recipiente.
 - Alta: resistencia alta, carecen de movimiento tras su volcado a otro recipiente.
- f. **Poder refrescante:** situar una pequeña porción de la emulsión sobre el dorso de la mano y se da un suave masaje hasta su total extensibilidad y difusión. Si la emulsión es de fase externa acuosa, al cabo de unos segundos se notará cierto efecto refrescante por evaporación del agua contenida. Si es de fase externa oleosa tipo *cold-cream*, existirá también cierto efecto refrescante pero menos acusado que en el caso anterior. Si es de fase externa oleosa pero constituida básicamente por sistemas la-nolina-vaselina, apenas sí existirá efecto refrescante.

2. Determinación de la uniformidad de partículas insolubles: homogeneidad.

Realizar cuando la emulsión formulada contiene principios activos insolubles que han sido incorporados reducidos a polvo fino. Se realiza una extensión de una muestra de la pomada sobre un portaobjetos, se sitúa este sobre una superficie negra y se procede a su visualización mediante una lupa para la búsqueda de grumos. También mediante este ensayo se puede detectar la existencia de posibles burbujas de aire. Si éstas son numerosas, pueden producir la ruptura de la emulsión.

3. Fenómenos de cremado o sedimentación en emulsiones fluidas.

Ensayo por simple observación visual de una muestra de la emulsión de unos 15-20 g situada en una probeta. Si al cabo del tiempo se observan agregados de aspecto cremoso en la superficie de la emulsión, estaremos ante un fenómeno de cremado. Si, por el contrario, dichos agregados se forman en el fondo de la probeta (se pueden verificar introduciendo una espátula), lo que se ha producido es un fenómeno de sedimentación. Ambos fenómenos son reversibles al ser agitada la emulsión.

4. Determinación del signo de la emulsión.

Se puede determinar el signo de la emulsión por varios métodos (FN/L/CP/002/00):

- **Método de coloración:** en un portaobjetos se deposita una pequeña cantidad de la emulsión. A continuación, se añade una gota de un colorante hidrosoluble (por ejemplo, azul de metileno), sin mezclar.
 - Si la emulsión es O/W el colorante se dispersa.
 - Si la emulsión es W/O el colorante no se extiende, lo repele.
- **Método de dilución:** las emulsiones de fase externa acuosa pueden diluirse con agua, pero si la fase externa es oleosa la emulsión no se diluye. En una probeta con agua se añade una pequeña cantidad de emulsión, sin agitar.
 - Si la emulsión es O/W el agua se enturbia.
 - Si la emulsión es W/O el agua permanece inalterada, no se enturbia.

5. Determinación del pH.

En las emulsiones de fase externa acuosa, se dispersa una pequeña cantidad de emulsión (1-2 g) en un vaso de precipitados conteniendo unos 30-40 ml de agua destilada, y se procede a medir el pH mediante tiras reactivas de pH o aparatos de medición digitales. En las de fase externa oleosa, se bate en un mortero una pequeña cantidad de la emulsión (1-2 g) junto con 10-15 ml de agua destilada, y se procede a medir el pH.

6. Peso de la fórmula terminada (a realizar en el día 1).

Tarar el envase y posteriormente pesar la preparación envasada. Una alta desviación respecto al valor teórico puede indicar errores, tanto en el aspecto cuantitativo como cualitativo de la fórmula. Una desviación de hasta del 5 % puede ser admisible (generalmente esta desviación suele ser debida a la evaporación del agua existente durante el proceso de elaboración).

7. Control microbiológico (a realizar, si procede, los días 1, 15 y 30).

Para los controles de calidad a realizar tras cada elaboración, una vez validado el procedimiento de trabajo, el Formulario Nacional establece los controles, según la forma farmacéutica, si la preparación es una fórmula magistral, una preparación magistral tipificada y/o un preparado oficial, y si se procede a la elaboración de lotes:

- Para las fórmulas magistrales siempre se debe realizar una evaluación de los caracteres organolépticos.
- Para las fórmulas magistrales tipificadas y preparados oficiales se deberá realizar además de los caracteres organolépticos, una verificación del peso o volumen final de la preparación.
- En la elaboración de lotes, se requieren más controles de propiedades físico-químicas y un control microbiológico (Tabla 7).

Tabla 7. Controles de formas farmacéuticas en la elaboración de lotes, según Formulario Nacional

Forma farmacéutica	Controles
SOLUCIONES	Caracteres organolépticos Verificación del peso y/o volumen Grado de coloración (RFE 2.2.2) Limpidez y del grado de opalescencia (RFE 2.2.1) Densidad relativa (RFE 2.2.5) Control de pH (PN/L/CP/001/00) Control microbiológico (RFE 5.1.4)
SUSPENSIONES	Caracteres organolépticos Verificación del peso y/o volumen Velocidad de sedimentación Viscosidad (RFE 2.2.8) Densidad relativa (RFE 2.2.5) Control de pH (PN/L/CP/001/00) Control microbiológico (RFE 5.1.4)
POMADAS	Caracteres organolépticos Verificación del peso Extensibilidad (PN/L/CP/003/00) Control microbiológico (RFE 5.1.4)
EMULSIONES	Caracteres organolépticos Verificación de peso Extensibilidad (PN/L/CP/003/00) Signo de la emulsión (PN/L/CP/002/00) Control de pH, en emulsiones O/W (PN/L/ CP/001/00) Control microbiológico (RFE 5.1.4)
GELES	Caracteres organolépticos Verificación del peso Extensibilidad (PN/L/CP/003/00) Control de pH (PN/L/CP/001/00) Control microbiológico (RFE 5.1.4)

9 PERÍODO DE VALIDEZ Y CADUCIDAD

Para las preparaciones no estériles realizadas en el servicio de farmacia en ausencia de estudios de estabilidad, el farmacéutico responsable deberá asignar un plazo de validez conservador de acuerdo con las recomendaciones indicadas en la GBPP (tabla 8) siempre que la estabilidad físico-química del principio activo y los resultados de la validación galénica realizada lo permitan.

Para preparaciones tópicas que contienen agua en su composición y no se administran por vía oral, el plazo de validez es de 30 días como máximo, en ausencia de estudios de estabilidad. Para el resto de las preparaciones hasta un máximo de 6 meses. No obstante, puede ser recomendable un plazo de validez inferior dependiendo de la naturaleza de los principios activos y la validación galénica debe mantenerse correcta hasta el período de validez asignado. Si por urgencia en el inicio del tratamiento, sobre todo en preparaciones inestables como las emulsiones, no da tiempo a realizar la validación galénica, se recomienda entregar al paciente de forma temporal la preparación en pequeñas cantidades y realizarla, de forma paralela a la dispensación, con una muestra de la misma elaboración.

Tabla 8. Plazo de validez preparaciones no estériles GBPP.

Plazos de validez		
Preparaciones no acuosas (cápsulas, comprimidos, supositorios...)		Hasta el 25% de la caducidad del original, máximo 6 meses
Preparaciones acuosas	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

10 IDEAS CLAVE

1. Para la elaboración de formas farmacéuticas tópicas debemos conocer la fisiología de la piel, las especificaciones de la patología a tratar y según el objetivo terapéutico, escoger la forma farmacéutica más adecuada.
2. La gran variabilidad que ofrecen las formas farmacéuticas de aplicación cutánea permite la individualización de tratamientos para mejorar el cumplimiento terapéutico y la respuesta al tratamiento.
3. Al tratarse de un grupo tan heterogéneo, conocer las características galénicas de las diferentes formas farmacéuticas tópicas y las especificaciones técnicas de su formulación nos permite mejorar la aplicación de los principios activos en las áreas a tratar.
4. El vehículo elegido tiene un gran impacto en la biodisponibilidad del fármaco y en su efecto terapéutico, además puede tener un efecto por sí mismo. Se deben tener en cuenta múltiples factores relacionados con el paciente y el principio activo, como el tipo de lesión y la interacción fármaco-vehículo.
5. En el diseño de un nuevo procedimiento de elaboración de una forma farmacéutica tópica, el farmacéutico responsable debe realizar una evaluación de riesgos y una validación galénica para demostrar la idoneidad de la preparación y garantizar que cumple con los requerimientos durante el período de validez y bajo las condiciones de conservación establecidos.

11 BIBLIOGRAFÍA

1. Dávila-Pousa C. Formulación magistral en Dermatología. Aspectos prácticos de la Farmacotecnia en un Servicio de Farmacia. Master Line & Prodigio. 2011 Madrid.
2. James WD, Elston DM, Treat J, Rosenbach M, Neuhaus, IM. Skin: Basic Structure and Function. Andrews' diseases of the skin: Clinical dermatology (Thirteenth edition). Elsevier. 2020. Edinburgh; New York.
3. Swartz MH. Piel Tratado de semiología. Chapter 8, 108-155. Elsevier. 2021.
4. Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, Jorizzo JL, Lui H, Requena L, Schwarz T, Torrelo A. Barrera cutánea y administración transdérmica de fármacos. Dermatología 4ª ed., 124, 2176-2185. Elsevier España. 2019.

5. Umbert P, Salleras M, Llambí F, Iglesias M. La formulación magistral en la dermatología actual. 3ª ed. Grupo Aula Médica. 2021. Madrid.
6. Fox M, Helfrich Y, Kang S. Otros medicamentos tópicos. Dermatología 4ª ed., 129, 2263-2277. 2019 Elsevier España.
7. McElhiney LF. Compounding in Dermatology. Comprehensive Dermatologic Drug Therapy, 69, 759-766, 4th edition. December 2019. eBook ISBN: 9780323612128.
8. Lozano Estevan MC, Córdoba Díaz M, Córdoba Díaz D. Manual de tecnología farmacéutica 1ª ed. 2012. eBook ISBN: 9788490220009.
9. Real Farmacopea Española. Quinta edición
10. Formulario Nacional. Segunda edición (primera en línea): diciembre de 2014. Actualización, abril de 2019.
11. Alía E. Prescripción de principios activos hidrosolubles en vaselina filante. Farmacia Profesional (Internet). 2007 Jul;21(7):50–2. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-prescripcion-principios-activos-hidrosolubles-vaselina-13108594>
12. Dávila-Seijo P, Flórez A, Dávila-Pousa C, No N, Ferreira C, De la Torre C. Topical N-acetylcysteine for the treatment of lamellar ichthyosis: an improved formula. *Pediatr Dermatol*. 2014 May-Jun;31(3):395-7.
13. García-Palomo, M. Formulación magistral con PLO gel en el tratamiento del dolor neuropático. *Boletín Grupo Farmacotecnia SEFH*. Boletín Vol 3 Nº2, Mayo-Septiembre 2013. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.sefh.es/sefhpublicaciones/boletines-farmacotecnia/boletin-mayo-septiembre-2013.pdf>
14. Iorizzo M, Tosti A. Emerging drugs for alopecia areata: JAK inhibitors. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2018 Mar;23(1):77-81. doi: 10.1080/14728214.2018.1444750. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29466675.
15. Putterman E, Castelo-Soccio L. Topical 2% tofacitinib for children with alopecia areata, alopecia totalis, and alopecia universalis. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jun;78(6):1207-1209.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.031. PMID: 29754888.
16. Nagoba B, Davane M. Boric acid- could it be a potential topical antiseptic agent? *Wound Care Management*. 2018;1(1).
17. Nagoba BS, Selkar SP, Wadher BJ, Gandhi RC. Acetic acid treatment of pseudomonal wound infections-a review. *J Infect Public Health*. 2013 Dec;6(6):410-5. doi: 10.1016/j.jiph.2013.05.005. Epub 2013 Jul 30. PMID: 23999348.
18. Formulación de sirolimus tópico al 0, 4% para el tratamiento de angiofibromas faciales. *Farmacia hospitalaria: órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*, 36 (5), 433-434. Asencio, I. C., López, R. A., Vallejo, R. S., & Malia, M. R. (2012).
19. Le Guyader G, Vieillard V, Andrieux K, Rollo M, Thirion O, Wolkenstein P, et al. Long-term stability of 0.1% rapamycin hydrophilic gel in the treatment of facial angiofibromas. *European Journal of Hospital Pharmacy (Internet)*. 2018 Nov 10;27(e1):e48–52. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://ejhp.bmj.com/content/27/e1/e48>
20. Bouguéon G, Lagarce F, Martin L, Pailhoriès H, Bastiat G, Vrignaud S. Formulation and characterization of a 0.1% rapamycin cream for the treatment of Tuberous Sclerosis Complex-related angiofibromas. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016 Jul; 509(1-2):279–84.

21. Freire G, Lale S B, Pousa Mc D, Crespo-Diz C. Tratamiento de la eritrodisestesia palmoplantar con una fórmula magistral de urea 20% + triamcinolona acetónido 0,2% + lidocaína 2%. REV. OFIL ILAPHAR 2021 (first on line). [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.ilaphar.org/wp-content/uploads/2021/04/CC-Tratamiento-de-la-eritrodisestesia.pdf>
22. Bases específicas para formulación Laboratorios Guinama (Internet). [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: https://www.guinama.com/documentacion/Catalogo_Bases_HUMCO_GUINAMA_.pdf
23. Tiosulfato sódico al 20% en vaselina (Internet). [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.sefh.es/fichadjuntos/HOWTOFARMACOTECNIAVol1No2.pdf>
24. Tiosulfato sódico 25% en vaselina. Boletín de Farmacotecnia Vol 4. Nº5 SEPTIEMBRE-DICIEMBRE 2015. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_3_2015_final.pdf
25. Atzmony L. et al. Topical cholesterol/lovastatin for the treatment of porokeratosis: A pathogenesis-directed therapy. JAAD January 2020, Volume 82, Issue 1, Pages 123–131
26. Romero Sandoval et al. CHILD síndrome: successful treatment of skin lesions with topical lovatatin and colessterol lotion. An Bras Dermatol. 2019;94(3):341-3
27. Khalil S et al. Use of topical glycolic acid plus a lovastatin-cholesterol combination cream for the treatment of autosomal recessive congenital ichthyoses. JAMA Dermatol 2018 Nov;154 (11):1320-1323.
28. Guía de Buenas Prácticas de preparación de medicamentos en los Servicios de Farmacia. Junio 2014. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf
29. López Cabezas C, Martín de Rosales AM, Vila Clérigues N. Validación galénica de emulsiones tópicas (cremas). Boletín Farmacotecnia SEFH (Volúmen 8 nº3, septiembre-diciembre 2018) (Internet). [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/Boletin_3-2018_formatoCLC.pdf
30. Alía Fernández-Montes E. Enciclopedia de formulación magistral volumen 1. Estabilidad y control de calidad de fórmulas magistrales. Madrid, 2010. Edita: E. Alía.



farmacotecnia

Grupo de trabajo Farmacotecnia de la sefh

7


FORMULACIÓN MAGISTRAL EN EL TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS



Virginia Puebla García

Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid



- 
- 1 INTRODUCCIÓN

 - 2 MUCOSITIS

 - 2.1 Definición

 - 2.2 Mucosa oral

 - 2.3 Fases desarrollo de la mucositis

 - 2.4 Grado de mucositis

 - 2.5 Manifestaciones clínicas

 - 2.6 Complicaciones

 - 2.7 Tratamiento

 - 3 FORMAS FARMACÉUTICAS DE APLICACIÓN SOBRE LAS MUCOSAS

 - 3.1 Vehículos adecuados para la mucosa oral

 - 3.1.1 Criterios de selección

 - 3.1.2 Vehículos de consistencia líquida

 - 3.1.3 Vehículos de consistencia semisólida

 - 3.2 Principios activos para la mucosa oral

 - 3.3 Listado de fórmulas frecuentes

 - 3.3.1 Formulario Nacional

 - 3.3.2 Miscelánea

 - 4 CONTROL DE CALIDAD

 - 4.1 Validación galénica

 - 4.2 Plazo de validez

 - 4.3 Etiquetado, envasado y conservación

 - 5 RESUMEN. LO IMPRESCINDIBLE

 - 6 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 INTRODUCCIÓN

La prevención y el control del dolor e inflamación de la mucosa oral y tubo digestivo supone un verdadero reto para diferentes especialidades. Incluye una amplia variedad de manifestaciones que a veces no se pueden resolver mediante el uso de medicamentos. En este caso, la formulación magistral cobra gran relevancia.

La mucositis, es un término muy inespecífico, ya que hace referencia a cualquier mucosa del organismo. Sin embargo, parece haber un consenso en la literatura internacional en el uso de este término para indicar la reacción inflamatoria que determinados tratamientos oncológicos pueden producir en la mucosa del tracto gastrointestinal.

La formulación magistral en esta patología es un recurso terapéutico al que el clínico recurre con frecuencia, por lo que el farmacéutico debe conocer en profundidad tanto los principios activos a utilizar como los vehículos y disponer de información relacionada con la patología a tratar, zona de aplicación, tipo de mucosa, grado de afectación y duración de tratamiento. Su eficacia implica un conocimiento previo de la patología y su evolución. El farmacéutico, como responsable de la elaboración, debe realizar un estudio previo de la fórmula, seleccionar el vehículo más apropiado y establecer el protocolo normalizado de trabajo idóneo para así poder asegurar que la fórmula elaborada cuenta con los criterios de seguridad, eficacia y calidad que establece tanto la normativa vigente¹ como la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicio de Farmacia Hospitalaria (GBPP)².

Si bien el uso de la formulación magistral en la mucositis está muy extendido, la falta de estudios, hace que exista poca evidencia en la eficacia de estas formulaciones tanto en el ámbito hospitalario como en ambulatorio, y por tanto no estén contempladas como arsenal terapéutico en las diferentes guías, recomendaciones o consensos de sociedades científicas, como es el caso de la Asociación Multinacional de Cuidados del Apoyo en Cáncer o la Sociedad Internacional de Oncología Oral (MASCC/ISOO)³.

El hecho de que no haya unas recomendaciones claras sobre su uso, hace que existan multitud de formulaciones para esta patología, en muchos casos fórmulas complejas con varios componentes que hace difícil el desarrollo de estudios de estabilidad fisicoquímica y microbiológica de los mismos.

La finalidad de este capítulo pretende centrarse más en aspectos galénicos y de controles de calidad, que en desarrollar un catálogo de las fórmulas existentes.

2 MUCOSITIS

2.1. DEFINICIÓN

La mucositis es una patología que se caracteriza por inflamación, dolor y ulceración en la mucosa oral y tracto digestivo y que se presenta con frecuencia como efecto secundario a tratamientos de quimioterapia y radioterapia. Su prevalencia está entre 40 a 76% en los pacientes que se encuentran en quimioterapia. Esta puede estar acompañada además de mucositis gastrointestinal y puede afectar entre el 10% al 100% de pacientes en tratamiento oncológico, 20% a 100% en adultos y 51% a 81% en niños sometidos a dosis altas de quimioterapia y/o a trasplantes de células madre hematopoyéticas (TCMH) y en un 80% de los pacientes con tumores de cabeza y cuello que están recibiendo radioterapia⁴.

Las complicaciones orales son uno de los principales problemas de la terapia de los pacientes con cáncer, por lo que la prevención y el control de estas complicaciones pueden ayudar al paciente a continuar con su tratamiento y tener mejor calidad de vida.

Aunque puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo (estomatitis, glositis, esofagitis, ileitis, colitis, rectitis), en la mayoría de las ocasiones, el término de mucositis se refiere a la estomatitis o mucositis oral, por ser la más frecuente⁵.

2.2. MUCOSA BUCAL

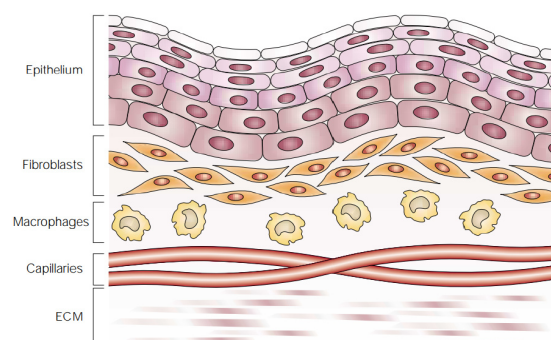
La mucosa consiste en un epitelio escamoso estratificado, no queratinizado, que reviste el músculo, hueso o glándulas. Puede mostrar varios grados de queratinización en localizaciones específicas.

La mucosa oral es la membrana mucosa del epitelio de la boca, diferenciándose en una mucosa masticatoria, localizada en el dorso de la lengua, paladar duro y unido a la encía y una mucosa de revestimiento, como epitelio no queratinizado, ubicado en el resto de la cavidad oral⁶.

Pese a sus similitudes con la piel, presenta diferencias estructurales y funcionales que pueden afectar a la permeación y absorción de fármacos, de ahí a que sea importante conocer la histología de la misma.

La mucosa oral está formada por un epitelio escamoso estratificado que recubre la lámina propia, formada por fibroblastos y tejido conectivo, pequeños vasos sanguíneos (capilares), células inflamatorias (macrófagos) y matriz extracelular (ECM). El epitelio de la mucosa móvil (que constituye las mejillas, la cara interna de los labios, la superficie ventral de la lengua, el suelo de la boca y el paladar blando) no está queratinizada, a diferencia de la lengua dorsal, el paladar duro y la encía. Aunque todos los tejidos de la boca son susceptibles de sufrir mucositis inducida por la radiación, sólo la mucosa móvil desarrolla lesiones inducidas por la quimioterapia. La mucosa oral normal tiene una dinámica bastante activa en la que sus células superficiales se desprenden y se sustituyen por nuevas células debido a la proliferación de las células de la capa basal⁷.

Sonis, S.T. (2004).



The pathobiology of mucositis. *Nature Reviews Cancer*, 4(4), 277-284.

El mucus es una secreción viscosa, translúcida que forma una capa continua y adherente en la superficie de la mucosa epitelial. Es necesario para lubricar y proteger las células epiteliales subyacentes de agresiones mecánicas, químicas y de la degradación bacteriana. Está en constante renovación.

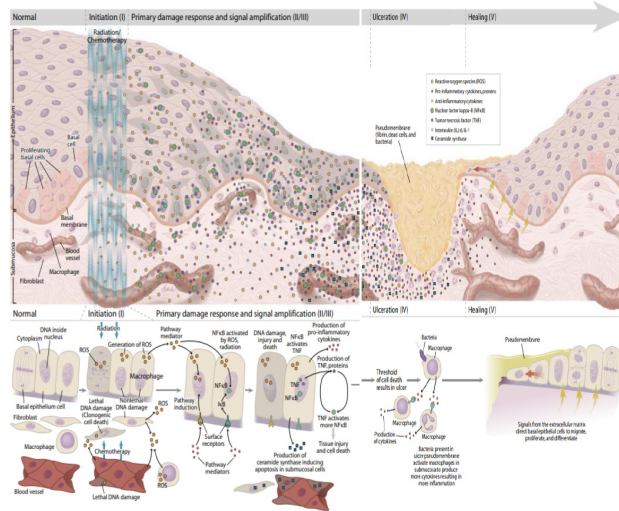
La saliva es un líquido transparente y de viscosidad variable, producido por las glándulas salivares, hipotónica comparada con el plasma (110-220 mOsm/L). Su pH varía entre 6,5 y 7,5 pero la actividad bacteriana sobre los azúcares puede reducir el pH hasta valores de 3 y 4 cerca de los dientes.

2.3. FASES DE DESARROLLO DE LA MUCOSITIS

La mucositis oral se desarrolla en cinco etapas biológicas definidas como: iniciación, respuesta al daño primario, amplificación de la señal, ulceración y curación^{7,8}.

- a. **Iniciación:** Tras la administración de radioterapia o quimioterapia, se produce una lesión tisular. Una de las consecuencias de dichos tratamientos es la afectación del ADN, propiciando el daño celular directo especialmente sobre las células del epitelio basal y células de la submucosa. Estas respuestas de daño y muerte celular generan inflamación que inducen la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS), propiciando más daño tisular.
- b. **Respuesta al daño primario:** El daño en el DNA y las ROS derivadas de los tratamientos con radiación y quimioterapia inducen la activación de factores de transcripción como el factor nuclear- κ B (NF- κ B). Este a su vez induce la transcripción de genes que codifican proteínas mediadoras de inflamación que conducen a la destrucción del tejido. Entre las más destacadas en la mucositis, encontramos citoquinas proinflamatorias tales como factor de necrosis tumoral (TNF- α), IL-1 e IL-6.
- c. **Amplificación de la señal:** En esta parte del proceso, muchas de las moléculas producidas durante la fase anterior potencian la producción de mediadores inflamatorios amplificando dichas señales. El TNF- α por ejemplo no sólo genera daño, sino que además lo perpetúa, ya que es un activador del NF- κ B, el cual induce la expresión de genes implicados en el arresto de la proliferación celular. Además, el TNF- α activa esfingomielinasas que hidrolizan la esfingomielina de la membrana celular liberando moléculas de ceramida; esto altera la permeabilidad de la membrana celular induciendo apoptosis. Tanto el TNF- α como la IL-1 pueden activar las metaloproteinasas de matriz (MMPs) que se encargan de la degradación del colágeno y de algunas proteínas de la matriz extracelular dañada.
- d. **Ulceración:** Se produce tanto por el daño celular causado por la acción del tratamiento, como por la respuesta inflamatoria, la colonización bacteriana y el trauma mecánico (masticación, lesiones por cepillado dental), generando la pérdida de integridad del tejido y apareciendo así una lesión abierta. Los microorganismos, particularmente bacterias, normalmente colonizan estas lesiones generando productos nocivos que estimulan a los macrófagos para producir citoquinas proinflamatorias adicionales. Estas bacterias también pueden migrar a pequeños vasos sanguíneos, pudiendo causar bacteriemias y sepsis. Este proceso, también se relaciona con otro posible efecto secundario de la radioterapia y quimioterapia, la neutropenia, en el que hay disminución principalmente de neutrófilos, los cuales están implicados en la respuesta frente a microorganismos.
- e. **Resolución de la lesión:** La curación espontánea es lo más común; una vez finalizado el tratamiento se normalizan los procesos biológicos de división celular, dando como resultado la homeostasis del epitelio basal y promoviendo la cicatrización. Este proceso suele tardar de dos a tres semanas.

Sonis, S.T. Pathobiology of oral mucositis.



Novel Insights and Opportunities. J Support Oncol 2007. 5 (Supple4): 3-11

Los mecanismos etiopatogénicos de la mucositis son mixtos, en principio debidos a una toxicidad directa de los quimioterápicos, que causa un ataque indiscriminado a todas las células con un índice rápido de proliferación, es decir, sobre las células de la capa basal epitelial de las mucosas, acompañado por mecanismos indirectos secundarios al efecto citotóxico de la médula ósea, que favorecerían la sobreinfección y las hemorragias. Los síntomas derivados de la toxicidad directa se observan precozmente, a los 4-7 días, mientras que los derivados de la mielosupresión aparecen más tarde, a los 7-14 días post tratamiento⁹.

La mucositis suele autolimitarse en el tiempo, siendo la duración media de 14 días¹⁰. El principal problema es la dificultad que puede aparecer a la hora de alimentarse, haciendo en ocasiones muy dolorosa la ingesta de alimentos y siendo necesaria la administración de sueros que aseguren la correcta hidratación y nutrición¹⁰.

2.4. GRADO DE MUCOSITIS

Existen diferentes grados de severidad de esta patología y su tratamiento varía según las necesidades individuales del paciente. Existen diferentes escalas que evalúan el grado de mucositis, de la cuales las más utilizadas son la escala de toxicidad oral de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹¹ y los criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTC19)¹².

Ambas establecen cinco grados de afectación según la severidad de las lesiones.

OMS		NCI	
0	Sin evidencias subjetivas u objetivas de mucositis	1	Asintomático o con síntomas leves. Sin indicación de intervenir.
1	Dolor oral, con o sin eritema, sin úlceras.	2	Dolor moderado, no interfiere con la ingesta oral. Se debe modificar la dieta.
2	Eritema y ulceración: puede tragar sólidos.	3	Dolor severo, interfiere con la ingesta oral.
3	Eritema y ulceración: no puede tragar sólidos.	4	Consecuencias potencialmente letales, se requiere intervención urgente
4	Eritema y ulceración: no puede alimentarse.	5	Muerte

2.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Uno de los síntomas de la mucositis es el dolor que se produce cuando las superficies que recubren la boca y la lengua se enrojecen, se inflaman y se ulceran. Este dolor puede llegar a ser tan intenso que el paciente tiene dificultades para comer, beber ¹². Otro síntoma común es la disgeusia o alteración en la percepción del sentido del gusto. Se enrojecen diversas áreas de la boca y, en su grado máximo, se desarrollan llagas dolorosas. Las mismas lesiones pueden observarse en la garganta y el esófago, dificultando mucho la deglución de los alimentos.

A diferencia de la mucositis eritematosa, que suele aparecer a los pocos días de la administración de la quimioterapia, la ulcerativa se suele producir a las dos semanas de administración de la quimioterapia.

Las úlceras asociadas a la mucositis funcionan como puntos de infección, especialmente en el paciente con neutropenia.

Es importante saber diferenciar otras patologías de las mucosas que suelen aparecer y prevenir las posibles complicaciones.

2.6. COMPLICACIONES

La mucositis ya de por sí, se presenta como una complicación del tratamiento quimioterápico. Los pacientes con mucositis suelen presentar sequedad de boca, dificultad de deglución, quemazón, hormigueo en los labios, dolor. La deshidratación y desnutrición se puede dar en pacientes con mucositis de grado 3. Otra complicación más grave, que ocurre frecuentemente, es el desarrollo de infecciones, principalmente por virus del herpes simple o por *Candida albicans*, de mayor riesgo en pacientes con neutropenia prolongada y que pueden comprometer la vida del paciente.

En la tabla 1, se detalla el diagnóstico diferencial entre la mucositis y alguna de sus complicaciones¹²

Tabla 1

Mucositis Oral	Candidiasis Pseudomembranosa	Infección por Herpes simple
Úlceras en la mucosa no queratinizada (lengua lateral y ventral, mucosa bucal y labial, paladar blando)	Cualquier área de la mucosa oral puede estar involucrada	Úlceras se presentan en la mucosa queratinizada (dorso de la lengua, mucosa masticatoria, paladar duro, encías)
Lesiones dolorosas	Lesiones no dolorosas	Lesiones dolorosas

2.7. FACTORES DE RIESGO

Además del empleo de quimioterápicos, son factores de riesgo para su desarrollo: boca mal cuidada, la existencia de patología dental (caries, patología periapical o enfermedad periodontal), el tratamiento de radioterapia concomitante y la presencia de neutropenia.

2.8. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento de la mucositis es el del control del dolor.

Es necesario establecer unas estrategias preventivas tras el tratamiento quimioterápico para reducir la incidencia y la gravedad de nuevos episodios.

Según las Guías de la MASCC/ISOO³, es importante incidir en el cuidado oral de la boca, con un cepillado suave de los dientes y el uso del hilo dental, intentado evitar agredir los tejidos orales.

La lubricación oral puede mejorarse mediante el uso de un simple enjuague bucal de bicarbonato al igual que soluciones con hidroxietilcelulosa. El enjuague bucal con sal y bicarbonato sódico actúa disolviendo los residuos acumulados, favoreciendo la formación de tejido de granulación y previniendo las infecciones al elevar el pH oral¹⁴.

Para el control del dolor, en pacientes con mucositis leve o grave se puede hacer uso de analgésicos como paracetamol e ibuprofeno y el uso de agentes tópicos como el gel o enjuague de lidocaína o de morfina¹⁵, como fórmula magistral.

En el caso de la mucositis ulcerosa grave, suelen necesitarse analgésicos opiáceos sistémicos para lograr un control adecuado del dolor (tramadol, oxicodona o morfina). El enjuague bucal de doxepina y el fentanilo transdérmico se consideran eficaces también para el control del dolor de la mucositis oral^{16,17}.

El uso crioterapia oral, terapia laser, enjuagues de bencidamida, suplementos de zinc también están contemplados, tanto para el tratamiento como la prevención de la mucositis^{18,19}.

A pesar del uso extendido de las llamadas “Magic Mouthwash” o suspensiones para la mucositis, en cuya composición hay diferentes fármacos para tratar la mucositis, en las Guías MASCC/ISOO no se contempla su uso, por falta de estudios concluyentes. Estas preparaciones se elaboran de forma diferente por servicios de farmacia y/u oficinas de farmacia, sin que exista, en general, fórmulas estandarizadas. Normalmente, los enjuagues bucales están compuestos por agentes antihistamínicos con propiedades anticolinérgicas, como la difenhidramina, antiácidos y/agentes protectores de la mucosa (p. ej., sucralfato, hidróxido de aluminio), anestésicos (p. ej., lidocaína), corticoides y, a veces, antibacterianos, antifúngicos y opiáceos¹⁵.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS DE APLICACIÓN SOBRE LAS MUCOSAS

La mucosa oral presenta una estructura anatómica y funcional muy diferente a la de la piel. Sus condiciones especiales de permeabilidad, humedad y motilidad dificultan la aplicación de tratamientos tópicos. Se precisan vehículos adecuados para ser aplicados en esta región, y actualmente se dispone de un escaso arsenal terapéutico específico comercializado. En la práctica clínica diaria, es habitual, por tanto, recurrir a la formulación magistral en la gran mayoría de las ocasiones para tratar las lesiones de la mucosa²⁰.

La mucositis se caracteriza por lesiones localizadas que cursan con inflamación, dolor e infección y que a veces pueden complicarse. El primer objetivo a la hora de desarrollar un preparado para la mucositis, debe ser el de aliviar el dolor, proporcionando una capa protectora a la mucosa inflamada y dolorosa.

La elección de la forma farmacéutica más adecuada para este tipo de patología, va a depender del grado de extensión de las lesiones, si son generalizadas o localizadas. Por lo general, las formas farmacéuticas a elegir, determinadas por los vehículos utilizados, son las semisólidas y las líquidas. La acción que debe ejercerse debe ser a nivel local.

3.1. VEHÍCULOS ADECUADOS PARA LA MUCOSA ORAL

3.1.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Para seleccionar el vehículo adecuado, es necesario tener en cuenta las particularidades de la cavidad oral, como son el medio húmedo por la presencia de la saliva, el pH casi neutro y la movilidad debido a la presencia de órganos y tejidos con movilidad (lengua, mucosa yugal y labial).

En función de estas particularidades, se pueden definir los siguientes criterios a la hora de elegir el vehículo más idóneo:

- **Grado de adhesividad:** La mayor parte del epitelio bucal no se encuentra queratinizado, de modo que habrá mayor permeabilidad a las sustancias que apliquemos, que favorece la absorción de los principios activos, además, la mucosa oral está permanentemente húmeda. De ahí que características de los vehículos, como son la hidrosolubilidad y la capacidad de absorción de agua, su pK_a y su viscosidad, influyan decisivamente en su adhesividad²¹. En función del estado de la lesión, la adhesividad sobre la mucosa bucal a lo largo del tiempo es un criterio importante para que los principios activos manifiesten una acción progresiva y duradera²².
- **Tipo de lesión y estadio de la mucositis:** El tratamiento a prescribir va a depender de la severidad de la toxicidad y la fase de la mucositis. En la fase vascular es preferible la protección celular. Los tratamientos aplicados en la fase epitelial se dirigen a aumentar la proliferación de células para la restauración epitelial. En la fase ulcerativa, bacteriológicamente se debe disminuir la sepsis por medio de antisépticos²³. Cuando la patología es de tipo erosivo o generalizado las formas farmacéuticas líquidas son las más idóneas dado que se precisa abordar una zona más amplia.
- **Características fisicoquímicas del fármaco:** Puesto que muchos medicamentos son ácidos y bases débiles, es importante tener en cuenta la influencia del pH, ya que la proporción en la que se encuentran ionizados, depende tanto del pK_a del compuesto como del pH del líquido biológico en el que se encuentra el fármaco. El medio de la cavidad oral es un medio neutro, y al estar constituido por epitelio no queratinizado, es una zona de permeabilidad elevada, que favorece la absorción de los principios activos. Hay que tener en cuenta que la acción debe ser local, por lo que el principio activo no debería absorberse a nivel de la mucosa para ejercer efecto sistémico.
- **Compatibilidad con los principios activos vehículo/principio activo:** A la hora de elegir un vehículo, hay que estimar la compatibilidad de todos los componentes de la fórmula ya que se puede poner en riesgo el éxito del tratamiento o la seguridad del paciente¹. Por lo general, los laboratorios autorizados en España, en el Registro Unificado de Empresas de Sustancias Activas (RUESA), suelen aportar fichas técnicas tanto de los vehículos como de los principios activos. Es muy importante revisar de manera previa esta información.

3.1.2. VEHÍCULOS DE CONSISTENCIA LÍQUIDA:

Las preparaciones líquidas son normalmente soluciones, emulsiones o suspensiones que contienen uno o más principios activos en un vehículo apropiado. Son las formas farmacéuticas de elección para la prevención y el tratamiento de la mucositis.

El vehículo empleado en las preparaciones para uso oral se debe elegir teniendo en cuenta la naturaleza del principio o principios activos y para proporcionar características organolépticas apropiadas para el uso al que se destina la preparación. Pueden contener conservantes antimicrobianos apropiados, antioxidantes y otros excipientes, como agentes dispersantes, suspensores o viscosizantes, espesantes, emulsionantes, tampones, humectantes, solubilizantes, estabilizantes, aromatizantes, edulcorantes y colorantes autorizados por la autoridad competente.

Las emulsiones pueden presentar signos de separación de fases, pero se reconstituyen fácilmente por agitación. Las suspensiones pueden presentar un sedimento, que es rápidamente dispersable por agitación dando una nueva suspensión lo bastante estable para permitir la administración de la dosis correcta²⁴. El agua, es el vehículo más habitual, ya que muchos principios activos presentan una alta hidrosolubilidad dado su carácter iónico. A menudo se emplea como único disolvente. Se puede añadir gelificantes para estabilizar suspensiones y/o aumentar la viscosidad del vehículo, aumentando así el tiempo de permanencia/adherencia a la mucosa. Se usan en forma de colutorios o enjuagues bucales, cuando el grado de lesión de la mucosa es más extensa. Suelen añadirse también edulcorantes y agentes para mantener el pH neutro.

En la siguiente tabla 2 se describen algunos excipientes utilizados para las suspensiones bucales^{25,26}:

Tabla 2

Excipiente	Acción	Concentración	pH	Observaciones
Glicerina	Humectante	5-30%		También como edulcorante y conservante (20%)
Propilenglicol	Humectante	10-20%		Conservante (15-30%)
Derivados polioxietilenados (Tweens)	Humectante	0.1-0.5%		Sabor amargo a concentraciones mayores
Metilcelulosa	Viscosizante	1%	5,5-8	Puede formar espuma
Hidroxiopropilmetilcelulosa	Viscosizante	1%	5,8,5	Laxante, en caso de deglución
Carboximetilcelulosa sódica	Viscosizante	1-2%	7-9	Dosis máxima 4-10g. Flatulencias, en caso de deglución
Goma Xantan	Viscosizante	0.1-1%	4-11	
Polímeros carboxivinílicos (Carbopol)	Viscosizante	1-2%	7	Necesario neutralizar con trietanolamina hasta pH 7 para que gelifique
Sorbitol líquido 70%	Edulcorante	5-20%		Puede sustituir a glicerina como humectante (3-15%) y conservante (15%)
Sacarina sódica	Edulcorante	0.075-0.6%		Se usa para principios activos muy amargos
Esencias	Saborizantes			Para enmascarar principios activos muy amargos
Ácido cítrico	Regulador pH	25%		Puede estimular la saliva.

3.1.3. VEHÍCULOS DE CONSISTENCIA SEMISÓLIDA:

Las preparaciones semisólidas para aplicación cutánea se formulan para conseguir una liberación local o transdérmica de los principios activos, o por su acción emoliente o protectora. Tienen un aspecto homogéneo. Las preparaciones semisólidas para aplicación cutánea están constituidas por una base, simple o compuesta, en la cual habitualmente están disueltos o dispersos uno o más principios activos. La composición de esta base puede tener influencia sobre los efectos de la preparación. Las bases utilizadas pueden ser sustancias de origen natural o sintético y estar constituidas por un sistema de una o varias fases. De acuerdo con la naturaleza

de la base, la preparación puede tener propiedades hidrófilas o hidrófobas; puede contener excipientes adecuados, como conservantes antimicrobianos, antioxidantes, estabilizantes, emulgentes, espesantes y agentes de penetración²⁴.

Por lo general, para la formulación en mucosas, se suelen utilizar excipientes semielaborados, que están disponibles en la mayoría de los distribuidores de materias primas autorizados en España

- **Excipientes adhesivos hidrófobos, grasos o lipófilos (Excipiente Adhesivo Oral):** Excipiente compuesto principalmente por vaselina filante (75 al 100%), gelificantes hidrófilos como la carboximetilcelulosa sódica (5-10%) y/o la pectina (1-5%) y absorbentes como la sílica gel (5-10%). Por su propia composición, puede ejercer acción protectora sobre la mucosa por lo que puede emplearse solo, aunque lo más habitual es utilizarlo en presencia de diversos principios activos, que van a liberarse paulatinamente durante el tiempo de aplicación en la mucosa oral. Su escasa solubilidad en la saliva le permite permanecer adherido por un período variable, de 15 minutos a 2 horas, dependiendo de la movilidad del grosor de la capa aplicada y la situación del punto de aplicación. Permite tratar lesiones localizadas. Al ser un excipiente liposoluble, no debería usarse agua ni ningún excipiente hidro miscible, pues se favorece la disolución en la saliva. No se debe incorporar saborizantes ni edulcorantes.

Las moléculas hidrófilas permiten la localización de este excipiente en la zona requerida de la mucosa, mientras la mayoría de principios activos permanecen en el interior de la base grasa. Lentamente y por capilaridad, la saliva penetra en él produciendo un gradiente en su hidratación. La parte superior próxima al vehículo se transforma en una emulsión W/O por donde empiezan a descender los principios. En la parte inferior próxima a la mucosa se forma una emulsión O/W con una cesión mucho más rápida de los principios activos.

- **Excipientes hidrófilos (hidrogeles):** Son redes poliméricas tridimensionales obtenidas a partir de polímeros hidrófilos, naturales o sintéticos, que pueden absorber y retener una cantidad significativa de agua. Esta capacidad de hinchamiento les permite hidratarse hasta el equilibrio en presencia de un exceso de agua o fluidos biológicos, siendo este equilibrio el resultado de un balance entre hidratación y fuerzas elásticas. Son de naturaleza hidrófila y en un ambiente acuoso estos grupos hidrófilos se hidratan sin que se disuelva el hidrogel debido al entrecruzamiento entre las cadenas de polímero. Estos sistemas presentan una serie de propiedades para su aplicación en mucosas, como que poseen alto contenido en agua, una naturaleza elástica que minimiza irritación de los tejidos y una superficie hidrófila que contribuye a una reducción de la adherencia de las proteínas y las células a esta superficie. A pesar de su naturaleza hidrófila, tienen capacidad de adhesión celular⁵.

En este caso el vehículo está constituido por polioles como agentes humectantes (glicerina y sorbitol principalmente) junto con el gelificante, por lo general, de naturaleza orgánica no iónica (celulosa y derivados). En función de la naturaleza del gelificante, puede ser estable en un amplio margen de pH. Contiene agua y se pueden añadir saborizantes y edulcorantes. La avidez por la humedad de la mucosa es menor que en el excipiente adhesivo oral y también su capacidad adhesiva, pero su textura y su sabor son agradables. Permite tratar lesiones localizadas, y está indicado para los pacientes que no toleran la textura del Excipiente Adhesivo Oral (EAO). Se pueden añadir saborizantes y edulcorantes.

3.2. PRINCIPIOS ACTIVOS PARA LA MUCOSA ORAL

El uso de fórmulas magistrales en el tratamiento de mucositis es tópico y local y se centra en tres ejes:

1. Paliar la sintomatología: disminuir el dolor y la inflamación.
2. Favorecer el proceso de cicatrización y la regeneración de tejidos afectados.
3. Prevenir complicaciones (sobreinfección de las úlceras) y de nuevos brotes.

• PALIAR SINTOMATOLOGÍA: DISMINUIR EL DOLOR Y LA INFLAMACIÓN

- **Antiinflamatorios:** Están considerados como el tratamiento base para la resolución de este tipo de lesiones. Su aplicación local reduce el componente inflamatorio de las erosiones orales existentes, dando lugar a una mejora rápida y eficaz de la sintomatología. Se pueden incorporar a fórmulas semisólidas o líquidas.
- **Antihistamínicos:** Los antihistamínicos de tipo H1, tienen acción analgésica y adyuvante en el tratamiento del dolor, a pesar de que el mecanismo de acción exacto se desconoce²⁷. También tienen actividad anestésica local, inhibiendo las fibras nerviosas sensitivas por una competición del receptor H1²⁸.
- **Anestésicos Locales:** Los anestésicos locales son fármacos capaces de bloquear de manera reversible la conducción del impulso nervioso en cualquier parte del sistema, lo que da lugar a una pérdida de sensibilidad, aunque la función nerviosa se recupera completamente una vez finalizado su efecto²⁹. Su finalidad es la reducción de la sensibilidad dolorosa que generan las lesiones en la mucosa. Los anestésicos locales son bases débiles que poseen un valor de pK_a variable entre 7,5-9, y están ionizados parcialmente a pH fisiológico. La fracción no ionizada, liposoluble, es la fracción capaz de atravesar las vainas lipófilas que cubren el nervio y, por tanto, la fracción capaz de acceder hasta el axón. Los anestésicos que posean un valor de pK_a próximo al pH fisiológico presentarán mayor proporción de forma no ionizada y serán los que con mayor rapidez penetren a través de las membranas de los nervios hasta el espacio intraaxonal e inicien su acción anestésica, es decir, son los que presentan un menor tiempo de latencia. Sin embargo, la forma activa del fármaco es la molécula ionizada, que será la forma que tenga capacidad de interaccionar con el receptor y, por tanto, mediar la acción anestésica. El factor pH es, por tanto, un elemento importante a la hora de determinar la efectividad del anestésico local, tanto el pH de la formulación galénica en la que vehicula, como el pH de los tejidos donde se administra. Los tejidos inflamados y/o infectados poseen un pH ácido, y en esas zonas se ve reducido el efecto anestésico del fármaco administrado²⁹. Suelen formularse asociados a otros activos, principalmente antisépticos y antiinflamatorios, en distintas presentaciones galénicas de forma que su aplicación resulte adecuada, tanto para tratar lesiones bien localizadas (formulaciones semisólidas bioadhesivas), como para instaurar el tratamiento en lesiones de difícil acceso, cuando sean numerosas y dispersas o para su prevención en pacientes con tendencia a desarrollar lesiones orales ulcerativas (formulaciones líquidas).

- **Antidepresivos tricíclicos:** La doxepina es un antidepresivo tricíclico derivado de las dibenzazepinas inhibidor no selectivo de la recaptación de noradrenalina y serotonina. El mecanismo de acción se debe, en parte, a su influencia sobre la actividad adrenérgica en la sinapsis al evitar el reingreso de la noradrenalina a las terminaciones nerviosas. Ejerce también un efecto antipruginoso debido a que se une a los receptores histamínicos H1 e inhibe su activación⁵. Hay trabajos realizados con enjuague bucal de este fármaco, donde se muestra el efecto analgésico en pacientes con dolor en la cavidad bucal debido al cáncer o la terapia oncológica³⁰.
- **Opiáceos:** La morfina, formulada como enjuagues, se ha demostrado efectiva para el tratamiento del dolor en pacientes con mucositis oral³¹ pero, debido al estrecho margen terapéutico, se utiliza con precaución por el peligro de administrar grandes volúmenes.

En la tabla 3 se muestra un resumen de los principales principios activos utilizados en las formulaciones para el tratamiento del dolor y la inflamación de la mucositis.

Tabla 3

Principio activo	Solubilidad en agua	Forma farmacéutica	Características
Hidrocortisona: • Base • Acetato • Sodio fosfato	Insoluble Insoluble Soluble	Semisólidas y líquidas	Corticoide de acción débil Fotosensible 0,1% - 2,5% Contraindicado en infecciones víricas (varicela, herpes virus, herpes zoster)
Triamcinolona acetónido	Insoluble	Semisólidas	0,025 – 0,5 % Fotosensible. Incompatible metales pesados
Dexametasona: Base • Fosfato sódico (21)	Insoluble Soluble	Líquida Semisólida	0,01 – 0,1 %. Fotosensible e higroscópico (la sal).
Difenhidramina, clorhidrato	Soluble	Líquidas	Fotosensible 0,25% - 0,5% Incompatible en disolución con hidrocortisona pKa = 9
Lidocaína: Base Clorhidrato	Insoluble Soluble	Semisólidas Líquidas	Anestésico de acción corta Fotosensible 2% - 5% 0,5-5% Termolábil, fotosensible. Envase en cristal (posible adsorción en plástico)
Tetracaína clorhidrato	Soluble	Líquida	0,25 al 1 %. Fotosensible e higroscópica.
Morfina clorhidrato	Soluble	Líquida	pKa = 7,9 0,2-2% Fotosensible
Doxepina, clorhidrato	Soluble	Líquida y semisólida	pKa = 9 0,5% Fotosensible

- **FAVORECER EL PROCESO DE CICATRIZACIÓN Y LA REGENERACIÓN DE LOS TEJIDOS AFECTADOS.**

Se agrupan un gran grupo de principios activos cuya principal característica es la de proteger la mucosa y regular el pH. Aceleran el proceso de cicatrización del daño al limitar la pérdida insensible de agua, restaurando así la película protectora de la mucosa. Por otro lado, como es el caso del bicarbonato, estimulan la secreción de moco protector. En general, se utilizan en combinación con otros principios activos³².

El desequilibrio en los niveles de los radicales libres con los sistemas antioxidantes juegan un papel importante en el desarrollo de patologías orales inflamatorias. El uso de antioxidantes, como la vitamina A y E, favorece la estabilidad e integridad de las membranas celulares, al prevenir la peroxidación lipídica³³. Poseen cierto efecto antiinflamatorio.

En la tabla 4 se muestra un resumen de principios activos utilizados como cicatrizantes y regeneradores de la mucosa

Tabla 4

Principio activo	Solubilidad en agua	Forma farmacéutica	Características
Sucralfato	Insoluble	Semisólidas y Líquidas	5% 0,5-5% Proteger de la humedad.
Hidróxido aluminio	Insoluble	Semisólidas y Líquidas	Fotosensible
Vitamina A (retinol palmitato)	Insoluble	Semisólidas y Líquidas	Se recomienda adicionar antioxidantes. Proteger luz y calor.
Vitamina E (tocoferol acetato 50% hidro miscible)	Insoluble	Semisólidas y Líquidas	Aceite oleoso. pH: 6,5-7,5 (10%) La Vitamina E es sensible a los agentes oxidantes. Se vuelve de color oscuro cuando se expone al aire y a la luz.

- **PREVENIR COMPLICACIONES (sobreinfección de las úlceras) Y NUEVOS BROTES.**
 - **Antisépticos bucales tópicos:** (clorhexidina clorhidrato, hexetidina, povidona yodada, benzalconio cloruro, borato sódico): La finalidad principal consiste en disminuir la posibilidad de sobreinfección de las úlceras bucales ya existentes acelerando de este modo su curación. Fármacos como la clorhexidina, hexetidina, povidona yodada o borato sódico son ejemplos de antisépticos. Las soluciones orales de uso tópico que los contengan estarán indicadas para la realización de enjuagues bucales y/o gargarismos. Se recomienda utilizarlo de 2 a 3 veces/día, preferiblemente tras las comidas. Sin embargo, las formas semisólidas incluirán el agente antiséptico a dosis más altas, siendo su modo de aplicación variable en función del excipiente utilizado.
 - **Antibióticos:** La administración de antiinfecciosos de amplio espectro, como la tetraciclina (presenta un amplio espectro de acción que incluye bacterias patógenas aeróbicas y anaeróbicas, Gram+ y Gram-, clamidias, micoplasmas, rickettsias, espiroquetas, y algunos grandes virus) para la realización de enjuagues bucales suele dar buenos resultados en los casos de estomatitis aftosa recurrente y de úlceras bucales severas de tamaño superior a 1 cm. También se utilizan porque suprimen la actividad de la colagenasa contribuyendo a la cicatrización²². También se suele utilizar la gentamicina, antibiótico poco absorbible por vía oral, selectivo para bacterias gram – anaerobias.
 - **Antifúngicos:** El uso de antifúngicos de amplio espectro, como la nistatina, es frecuentemente utilizado para la profilaxis de candida, a pesar de su controversia de uso¹⁹. En candidiasis ya instauradas, parece que puede ser eficaz. También puede usarse en forma de gel el miconazol.

En la tabla 5 se muestra un resumen de principios activos utilizados como antiinfecciosos:

Tabla 5

Principio activo	Solubilidad en agua	Forma farmacéutica	Características
Borato sódico	Soluble	Semisólidas Líquidas	1-5% Posee una acción bacteriostática débil y astringente suave, así como una leve acción antiséptica y fungicida. Proteger de la humedad.
Tetraciclina clorhidrato	Soluble	Líquidas	2-5-5% Fotosensible
Gentamicina sulfato	Insoluble	Semisólidas y Líquida	0,1-0,3% Fotosensible
Nistatina	Insoluble	Semisólidas Líquidas	100000 a 60000 UI/dosis Proteger del calor y luz.

3.3. LISTADO DE FÓRMULAS PARA APLICACIÓN DE MUCOSITIS Y O COMPLICACIONES

3.3.1. FORMULARIO NACIONAL

Fórmula	Composición
Lidocaína viscosa, gel bucal (FN/2003/FMT/016)	<ul style="list-style-type: none"> • Lidocaína, hidrocloreuro de 0,50 g • Carmelosa sódica 0,75 g • Agua purificada c.s.p. 100,00 g
Lidocaína compuesta, gel bucal (FN/2003/FMT/015)	<ul style="list-style-type: none"> • Lidocaína hidrocloreuro 1 g • Aluminio hidróxido 7 g • Difenhidramina, hidrocloreuro 0,25 g • Glicerina 10 g • Carmelosa sódica 1 g • Nipagin sódico 0.1 g • Sacarina sódica 0,1 g • Menta piperita, aceite esencial 0.2 mL • Agua purificada c.s.p. 100 mL
Solución para gargarismos (FN/2003/PO/025)	<ul style="list-style-type: none"> • Glicerol 10,00 g • Bicarbonato de sodio 1,00 g • Bórax 1,00 g • Menta piperita, aceite esencial de 0,05 ml • Agua purificada c.s.p. 100,00 mL
Saliva artificial (FN/2003/PO/024)	<ul style="list-style-type: none"> • Carmelosa sódica 1 g • Sorbitol 3 g • Cloruro de potasio 0,12 g • Dihidrogenofosfato de potasio 0,034 g • Cloruro de sodio 0,084 g • Cloruro de calcio anhidro 0,015 g • Cloruro de magnesio hexahidrato 0,005 g • Agua purificada c.s.p. 100 mL

3.3.2. MISCELÁNEA

FÓRMULAS LÍQUIDAS	
<p>Suspensión oral para mucositis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nistatina 1,2 MUI • Gentamicina sulfato 0,016 g • Hidrocortisona base 0,02 g • Lidocaína clorhidrato 0,2 g • Bicarbonato sódico 0,32 g • Carmelosa sódica 0,5 g • Sacarina sódica 0,1 g • Agua purificada c.s.p. 100 mL <p>Hospital Universitario Clínico San Carlos (Madrid)</p>	<p>Suspensión oral para estomatitis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Difenhidramina hidrocloreuro 0,1 g • Doxiciclina 0,2 g • Hidrocortisona micronizada 0,1 g • Metilcelulosa 0,4 g • Agua purificada c.s.p. 100 mL <p>(International Journal Of Pharmaceutical Compounding)</p>
<p>Suspensión oral, enjuagues orales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hexetidina* 0,1 g • Metilprednisolona* 20 mg • Tetracaína hidrocloreuro* 0.01 g • Agua purificada 200 mL <p>*Se parte de especialidades comerciales (Hexetidina 0,1%, Metilprednisolona vial y tetracaína 1% sin adrenalina)</p> <p>Castell A y col. Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico. Farmacia Hosp. Vol. 25. N.º 3, pp. 139-149, 2001.</p>	<p>“Magic mouthwash”</p> <ul style="list-style-type: none"> • Difenhidramina 0, 125 g • Hidrocortisona 0.025 g • Nistatina 1,25 MUI • Tetraciclina* 0,625 g • Carmelosa sódica 1 g • Agua purificada csp 100 mL <p>* Se parte de especialidades comerciales (Difenhidramina 12.5 mg/5 mL; nistatina 100000 UI/mL, tetraciclina 125 mg/5 mL)</p> <p>“Magic mouthwash recipe”. Pharmacist letter. Rev 2014. (PL Detail-Document #301105)</p>
<p>Solución para aftas múltiples</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tetraciclina Hidrocloreuro 2,50 g • Triamcinolona acetónido 0,10 g • Clorfeniramina 0,20 g • Agua/glicerol c.s.p 100 mL <p>Codina A. Formulario Acofarma de Mucosas. 2014</p>	<p>Mucositis, enjuague bucal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lidocaína clorhidrato 2 g • Sucralfato micronizado* 10 g • Nistatina 2 MUI** • Agua purificada csp 100 mL <p>* Sucralfato hay que utilizarlo en suspensión comercial, la materia prima no suele venir micronizada (Keal Gel sobres 1 g)</p> <p>** Se parte de especialidad comercial (Mycostatin 100.000 UI/mL)</p> <p>Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra</p>
<p>Gel bucal para enjuagues de doxepina 2%</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doxepina hidrocloreuro 2g • Polisorbato 80 2 g • Metilcelulosa 2 g • Agua purificada csp. 100 mL <p>International Journal Of Pharmaceutical Compounding</p>	<p>Solución oral para enjuagues de Morfina 0,2%</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morfina, Clorhidrato de 0.2 g • Metilparabeno 0,08 g • Propilparabeno 0,02 g • Sorbitol 70% 25 ml • Agua purificada c.s.p .100 ml <p>Farmacopea Argentina (ANMAT). 1033. Cuidados Paliativos</p>

FÓRMULAS SEMISOLIDAS	
<p>Excipiente adhesivo oral con lidocaína e hidrocortisona</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lidocaína clorhidrato 2 g • Hidrocortisona 1 g • Excipiente adhesivo oral csp 100 g <p>Codina A. Formulario Acofarma de Mucosas. 2014</p>	<p>Excipiente adhesivo oral con triamcinolona acetónido</p> <ul style="list-style-type: none"> • Triamcinolona acetónido 0,1 % • Excipiente o gel adhesivo oral csp 100g <p>Hospital Universitario Clínico San Carlos.</p>
<p>Gel oral para aftosis dolorosas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Triamcinolona acetónido 0,1 % • Lidocaína 2 % • Glicerol 7 % • Gel adhesivo oral c.s.p 100 g <p>Ficha técnica Oragel. Fagron</p>	<p>Lidocaína 2%, gel oral</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lidocaína hcl 2 g • Carboximetilcelulosa sódica 2 g • Nipagín sódico 0,1 g • Agua purificada c.s.p. 100 g <p>Formulario SEFH</p>

FÓRMULAS SEMISOLIDAS	
<p>Gel para mucositis tópic (Oroge)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vitamina A, Palmitato deUI/ml) 0,125 mL • Nistatina 0,50 g • Vitamina E 10 g • Lidocaína, Clorhidrato de 20 g • Hidrocortisona 10 g • Sacarina sódica 0,50 g • Metilparabeno 0,08 g • Propilparabeno 0,02 g • Carbómero 2,5 g • Polisorbato 20 0,20 g • Esencia de Limón 0,1 mL • Sorbitol 70 % 20 mL • Trietanolamina 2 mL • Agua purificada 100,0 mL <p>Hospital de niños de Orlando Alassia. Santa Fe. Argentina Farmacopea Argentina (ANMAT). 1033 Cuidados Paliativos</p>	<p>Excipiente adhesivo de sucralfato, tetraciclina y triamcinolona</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sucralfato 4 g • Tetraciclina 2 g • Triamcinolona 0,1 g • Excipiente adhesivo oral c.s.p. 100 g <p>Iglesias-Sancho M. Formulación Magistral en patología oral. Actas Der-mosifiliogr. 2020;111(10):822-828</p>

4

CONTROL DE CALIDAD

La gran mayoría de las elaboraciones para la mucositis, suelen ser mezclas de varios principios activos, con escasos estudios de estabilidad, en donde tampoco existe una estandarización de concentraciones de los componentes. Debido a esto, no suelen desarrollarse estudios para garantizar una estabilidad fisicoquímica y microbiológica de los mismos. En estos casos, para establecer y estandarizar criterios de calidad y seguridad, es imprescindible recurrir a la GBPP. En ella, se definen plazos de validez junto con la realización de una validación galénica².

El anexo 3 de esta guía, desarrolla una matriz de riesgos para las preparaciones no estériles, en la cual, se definen una serie de riesgos que determinan la calidad de la misma. Los criterios de decisión para la evaluación de los riesgos se agrupan en 6 categorías: proceso de preparación, vía de administración, perfil de seguridad del medicamento, cantidad de unidades elaboradas, su distribución y la vulnerabilidad del preparado. Según el nivel de riesgo obtenido se establecen los requisitos necesarios para esa preparación.

4.1. VALIDACIÓN GALÉNICA

En ausencia de estudios de estabilidad, se hace necesaria la validación galénica. Esta se refiere a la realización de estudios de estabilidad de la forma farmacéutica de la preparación final y de los productos intermedios en base a los ensayos descritos en la farmacopea de cada preparación durante su diseño y preparación para asegurar la calidad del producto final durante todo el periodo de validez, en su acondicionamiento y cumpliendo las indicaciones de conservación.

La relación de estos estudios galénicos obligatorios según forma farmacéutica necesarios para la validación galénica se detalla tanto en el Formulario Nacional (FN), como en la Real Farmacopea Española (RFE).

Forma farmacéutica	Controles
Soluciones	<ul style="list-style-type: none"> • Caracteres organolépticos (FM, FMT y PO) • Verificación del peso y/o volumen (FMT y PO) • Lotes: <ul style="list-style-type: none"> • grado de coloración (RFE 2.2.2) • Limpidez y grado de opalescencia (RFE 2.2.1) • Densidad relativa (RFE 2.2.5) • pH (FM PN/L/CP/001/00) • Control microbiológico (RFE 5.1.4)
Suspensiones	<ul style="list-style-type: none"> • Caracteres organolépticos (FM, FMT y PO) • Verificación del peso y/o volumen (FMT y PO) • Lotes: <ul style="list-style-type: none"> • Velocidad de sedimentación • Viscosidad (RFE 2.2.8) • Densidad relativa (RFE 2.2.5) • pH (FM PN/L/CP/001/00) • Control microbiológico (RFE 5.1.4)
Geles	<ul style="list-style-type: none"> • Caracteres organolépticos (FM, FMT y PO) • Verificación del peso (FMT y PO) • Lotes: <ul style="list-style-type: none"> • Extensibilidad (FM PN/L/CP/003/00) • pH (FM PN/L/CP/001/00) • Control microbiológico (RFE 5.1.4)
Pomadas	<ul style="list-style-type: none"> • Caracteres organolépticos (FM, FMT y PO) • Verificación del peso (FMT y PO) • Lotes: <ul style="list-style-type: none"> • Extensibilidad (FM PN/L/CP/003/00) • pH Control microbiológico (RFE 5.1.4)
*FM: fórmula magistral; FMT: fórmula magistral tipificada; PO: preparado oficial; RFE: Real Farmacopea Española; FN. Formulario nacional	

Debido a la composición compleja de algunos preparados, es útil tener en cuenta los indicadores cualitativos y visuales relativos a la estabilidad física y química¹. A continuación se detallan algunos ejemplos de características que pueden sugerir falta de estabilidad del preparado:

Indicadores cualitativos de inestabilidad	
Color	El cambio de color puede indicar procesos oxidativos
Olor	El olor desagradable puede indicar enraizamiento de grasas
pH	Los cambios de pH, pueden indicar modificaciones químicas, de naturaleza hidrolítica
Comportamiento reológico: consistencia, extensibilidad	El cambio en la consistencia probablemente se deba a cambios físicos o químicos
Homogeneidad	La separación de fases o la aparición de exudados es una inestabilidad física frecuente. Se suele producir por las altas temperaturas
Tamaño de partícula	La aparición de agregados indica inestabilidad física.
Pérdidas por evaporación	En envases inadecuados se puede producir pérdida de agua y componentes volátiles, al igual que las temperaturas altas.

4.2. PLAZOS DE VALIDEZ

La asignación de los plazos de validez y fecha de máxima utilización deben basarse en estudios de estabilidad fisicoquímicos. En el caso de no disponer de esta información, el farmacéutico responsable debe asignar plazos de validez conservadores de acuerdo a las recomendaciones de la GBPP, siempre que la estabilidad física de los componentes y los resultados de la validación lo permitan.

- Formas farmacéuticas líquidas acuosas: 14 días a temperatura entre 2 y 8 °C
- Formas farmacéuticas semisólidas: La duración del tratamiento, máximo 30 días.

Si se dispone de bibliografía y estudios publicados relevantes, se pueden asignar periodos más amplios, siempre que se cumplan todos los puntos de la preparación y composición.

4.3. ETIQUETADO, ENVASADO Y CONSERVACIÓN

Cada envase elaborado debe estar etiquetado con la información de identificación adecuada y legible para evitar errores durante el almacenamiento, dispensación y durante su uso.

La etiqueta se refiere a la información adherida en el acondicionamiento primario. Debe cumplir la normativa específica³⁴, siguiendo los criterios establecidos en el procedimiento general de etiquetado (PN/L/PG/008/00) del Formulario Nacional. Como mínimo, debe mostrar de manera clara:

- Nombre de la de la fórmula magistral, si es tipificada, que deberá coincidir con la establecida en el Formulario Nacional.
- Composición cualitativa y cuantitativa completa, al menos, de los principios activos y de los excipientes de declaración obligatoria.
- Vía de administración, si puede existir confusión y especificando si la fórmula se puede tragar.
- Número de registro del Libro Recetario o del soporte que lo sustituya de conformidad con la legislación vigente y número de lote, en el caso de caso de preparados oficinales.
- Fecha de elaboración y plazo de validez o fecha de caducidad.
- Identificación de la oficina de farmacia o servicio farmacéutico dispensador.

En cuanto al acondicionamiento de estas preparaciones, el envase debe ser el adecuado para proporcionar un grado variable de protección dependiendo de la naturaleza del producto y de los riesgos a los que está expuesto, y también minimizar la pérdida de los componentes. No debe ejercer ninguna acción física o química sobre el contenido de pueda alterar su calidad.

- Las formas líquidas se deben envasar en recipientes de dosis única o multidosis y se emplean normalmente frascos de vidrio o frascos de polietileno tereftalato-poliéster (PET), de color topacio. Cuando se trate de frascos multidosis, el tapón debe diseñarse de forma que se asegure la hermeticidad del cierre. A la hora de elegir el envase, es necesario determinar la compatibilidad de los componentes con el mismo. En el caso de las suspensiones, hay que elegir un tamaño adecuado del envase, para asegurar un espacio vacío que asegure la dispersión y homogenización, garantizando así la correcta dosificación. Es deseable que la suspensión sea transparente para poder visualizar la correcta redispersión de la fórmula.
- Las formas semisólidas se deben envasar en tarros de plástico o tubos flexibles, compatibles con la formula. Al igual que en las formas líquidas no debe haber interacción o procesos de adsorción de materiales entre el material del envase y los componentes. Para formulaciones multidosis, son interesantes los envases que pueden dosificar la parte necesaria para aplicar, sin necesidad de abrir el envase (envase tipo SAMIX® o UNGUATOR®).

Por lo general, tanto los vehículos como los principios activos utilizados para las preparaciones de aplicación sobre mucosas suelen ser fotosensibles, por lo que se deberá elegir un material

que proteja de la luz. En algunos casos, también son termolábiles. Para minimizar el riesgo de contaminación microbiológica, la conservación del envase cerrado debe ser entre 2-8 °C, sobre todo las formas líquidas, sin embargo, una vez abiertos, es preferible conservar a temperatura ambiente, por la baja tolerancia al frío que muestran los pacientes. En general, para formas semisólidas, salvo que se especifique lo contrario, la temperatura de conservación debe ser menor a 25-30°C.

5 LO IMPRESCINDIBLE

- La cavidad oral no sólo es importante para saborear, hablar y comer, sino también desempeña un papel importante como sistema inmunitario, ya que es el primero que está expuesto a una variedad de antígenos y patógenos. Como resultado, las complicaciones orales a menudo tienen un efecto perjudicial sobre el bienestar del paciente, la calidad de vida y el estado nutricional. Es, por lo tanto, importante para llevar a cabo una cuidadosa exploración de la cavidad oral durante la evaluación clínica de los pacientes y realizar un diagnóstico adecuado de las lesiones encontradas³⁵.
- La mucositis suele ser limitada en el tiempo. Es importante conocer las diferentes fases para actuar de la manera más eficiente y no cronificar los tratamientos.
- El abordaje de la mucositis debe hacerse tratando los síntomas y en algunos casos, previniendo las recaídas.
- La formulación magistral es un recurso terapéutico ampliamente utilizado, sin embargo, es necesario generar evidencia a través de estudios bien desarrollados, para estandarizar su uso y mejorar los síntomas de los pacientes. Ante la elaboración de cualquier fórmula “de novo”, es imprescindible su validación galénica, estableciendo los plazos recomendados por la GPPP.
- Existe una gran variabilidad de composiciones y concentraciones de este tipo de formulaciones magistrales no tipificadas en el FN. Es práctica habitual utilizar medicamentos comerciales para su elaboración. A la hora de asegurar la continuidad asistencial de los pacientes, se hace necesaria una comunicación entre los diferentes farmacéuticos de la atención sanitaria. Detallar la composición de manera cuantitativa en este tipo de fórmulas es muy importante.
- La comunicación entre el médico, enfermero y farmacéutico elaborador es clave para poder tratar a los pacientes en las diferentes fases de la mucositis.
- A través de la formulación magistral aseguramos una atención farmacéutica personalizada a cada paciente, viendo las necesidades individuales y detectando posibles efectos adversos.

6 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dávila Pousa, C. Formulación Magistral en Dermatología. En: Piñeiro Corrales, G, coordinadora. Aspectos prácticos de la Farmacotecnia en un Servicio de Farmacia. Madrid: AstellasPharma. 2011. p.219-244.
2. Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria (GBPP). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Junio 2014. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>
3. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2020 Oct 1;126(19):4423-4431. doi: 10.1002/cncr.33100.
4. Pabón A, Camacho S. La mucositis oral, una complicación frecuente en pacientes con tratamiento oncológico: Revisión de literatura. *Rev. Estomat*. 2012; 20(1):39-44
5. Castán Urbano H. Terapias oncológicas: estudio de sistemas terapéuticos transdérmicos y trans-bucales para el tratamiento preventivo y paliativo del cáncer [Internet]. *digibug.ugr.es*. Universidad de Granada; 2014 [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10481/39533>
6. Mathiowitz E, Chickering D, Jacob JS, Santos C. Bioadhesive drug delivery systems. Mathiowitz E(ed). In: *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, vol.1. Wiley, New York, 1999, pp. 9–44.
7. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis. Novel Insights and opportunities. *J Support Oncol* 2007; 5 (Supple4): 3-11.
8. Mora-Montoya D, Gómez-García FJ, Yassin-Noreña L, López Jornet P, Vicente-Ortega V. Evaluación de terapias alternativas en mucositis oral experimental. *Av. Odontoestomatol* 2016; 32 (6): 291-300
9. Fuente González MJ et al. Efectos secundarios cutáneos de los tratamientos sistémicos del cáncer (I): quimioterapia y hormonoterapia. *Piel*. 2009;24(7):368-79.
10. Blasco A, Caballero, C. Toxicidad de los tratamientos oncológicos [Internet]. *Seom.org*. 2019. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos>
11. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment [Internet]. *apps.who.int*. 1979 [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37200>
12. Protocol Development | Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Internet]. *Cancer.gov* 2020. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
13. Oral mucositis - Symptoms, diagnosis and treatment | BMJ Best Practice [Internet]. *bestpractice.bmj.com*. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1135>.
14. Uberoi, A.S., Brown, T.j., Gupta, A (2018). Magic Mouthwash for oral mucositis. *JAMA International Medicine*. Doi: 10.1001/jamainternmed.2018.6223.
15. Riley P, Glenny AM, Worthington HV, et al. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: cytokines and growth factors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 28;11:CD011990. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011990.pub2/full>
16. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Intervenciones para la prevención de la mucositis oral en pacientes que reciben tratamiento oncológico (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 1. Oxford. [Consulta 1 abril 2023]. Disponible en: https://www.rima.org/web/medline_pdf/cochranedatabasesystrev2006apr192cd000978.pdf.

17. Sio TT, Le-Remadacher JG, Leenstra JL, et al. Effect of doxepin mouthwash or diphenhydramine-lidocaine-antiseptic vs placebo on radiotherapy-related pain: the Alliance a221304 randomized clinical trial. [publicado online 16 abril 2019]. JAMA.
18. Oral Mucositis. Best Practice. British Medical Journal. 2021. Acceso 25 agosto 2021. Blasco A, Caballero, C. Toxicidad de los tratamientos oncológicos. Sociedad Española de Oncología Médica. 2019. (última revisión 12 agosto 2021). [Consulta 1 abril 2023]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1135>
19. Peterson DE, Boers-Doets RJ, Bensadoun RJ, Herstedt J. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v139–v151, 2015.
20. Sánchez-Regaña M, Llambí-Mateos F, Salleras-Redonnet M y col. La formulación magistral en la terapéutica dermatológica actual. *Actas Dermosifiliogr.* 2013; (9):738-756
21. Beiro Fuentes R, Vidal García MC, Vidal García I, Orgeira Padín J. Papel de los bioadhesivos en el tratamiento tópico de las enfermedades orales. *SEMG* 2003 (56): 486-490
22. M. Iglesias-Sancho, M, Llambí Mateos, F y Salleras-Redonnet, M. Formulación magistral en patología oral. *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111(10):822-828.
23. Giner, P.; Cajaraville, G.; Alonso, P.; Soloca, J.: Mucositis. *European Journal of Clinical Pharmacy* 2000; 2:203-205
24. Real Farmacopea Española. 5ª Edición. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2015
25. Herrero Poch, L. Formulación Magistral en Dermatología. En: Piñeiro Corrales, G, coordinadora. Aspectos prácticos de la Farmacotecnia en un Servicio de Farmacia. Madrid: AstellasPharma. 2011. p.191-216.
26. Hidalgo Pérez ME. Formas farmacéuticas líquidas: Vía bucal y ótica. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid. *Portalfarma.* 2017 . [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2017/9/11/118681.pdf>
27. Santiago Palma J et al. Diphenhydramine as an Analgesic Adjuvant in Refractory Cancer Pain. *Journal of Pain and Symptom Management.* 2001; 22 (2): 699-703
28. Rumore M, Schlichting, DA (1986). Clinical efficacy of antihistaminics as analgesics. *Pain*, 25(1), 7-22.
29. Bonet R. Anestésicos locales. *Offarm.* 2011; 30 (5): 42-46
30. Epstein JB, Truelove EL, Oien H, Allison C, Le ND, Epstein MS. Oral topical doxepin rinse: analgesic effect in patients with oral mucosal pain due to cancer or cancer therapy. *Oral Oncol.* 2001 Dec;37(8):632-7.
31. Sarvzadeh M, Hemati S, Meidani M, Ashouri M, Roayaei M, Shahsanai A. Morphine mouthwash for the management of oral mucositis in patients with head and neck cancer. *Adv Biomed Res.* 2015;4:44.
32. Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, Bateman E, Blijlevens N, Gibson RJ, Logan RM, Nair RG, Stringer AM, Yazbeck R, Elad S, Lalla RV; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Support Care Cancer.* 2013 Nov;21(11):3233-41.
33. Sambrano O. Mucositis oral inducida por quimioterapia: efectividad del tratamiento con vitamina E en niños con cáncer. *Ciencia Odontológica* Vol. 5 Nº 2 (Julio-Diciembre 2008), Pág. 127 – 133
34. US Pharmacopeia. Chapter 797.
35. Escudier M, Nunes C y Sanderson JD. Disorders of the mouth. *Medicine* 2011. 39(3), 361-372.



farmacotecnia

Grupo de trabajo Farmacotecnia de la sefh




LA FORMULACIÓN MAGISTRAL ANTE LAS ENFERMEDADES MINORITARIAS Y LOS PROBLEMAS DE SUMINISTRO DE MEDICAMENTOS



Marta García Palomo

Hospital Universitario de Toledo



- 
- 1 INTRODUCCIÓN
 - 2 PROBLEMAS DE SUMINISTRO DE MEDICAMENTOS
 - 3 ENFERMEDADES RARAS O MINORITARIAS
 - 4 CONSIDERACIONES A TENER EN CUENTA EN LA FORMULACIÓN MAGISTRAL
 - 4.1 ¿Disponemos de alternativas comercializadas?
 - 4.2 Fuente de principio activo: materia prima versus medicamento comercial.
 - 4.3 ¿Podemos usar las alternativas comerciales en nuestro paciente? Manipulación, peligrosidad, excipientes.
 - 4.4 Podemos formularlo? Búsqueda de bibliografía
 - 4.5 ¿Qué excipientes serían los más adecuados?
 - 4.5.1 Formas sólidas orales
 - 4.5.2 Fórmulas líquidas orales
 - 4.5.3 Fórmulas tópicas
 - 4.5.4 Formas parenterales
 - 4.6 Necesidad de conservantes
 - 4.7 Validación galénica. Asignación de periodos de validez

1 INTRODUCCIÓN

En ocasiones la falta de existencias de un medicamento comercial para el tratamiento de una enfermedad deja un vacío sin alternativas terapéuticas comercializadas. La formulación magistral puede ayudar a llenar este vacío terapéutico, procurando replicar el medicamento comercial que ha tenido un problema de suministro, por lo que dicho problema se resuelve.

Una situación similar se produce en las enfermedades minoritarias. En 2020, solo el 5% de las enfermedades raras o minoritarias (EERR) tenían tratamiento con un medicamento comercial de los cuales solo el 51% de los aprobados en la Unión Europea estaban disponibles en España. Hay, por tanto, un porcentaje muy alto de EERR que no tienen medicamento aprobado/comercializado para su tratamiento, o que está en investigación. También es frecuente la utilización de viejos tratamientos con nuevas indicaciones, pero cuya presentación comercial no es la adecuada para la edad o características del paciente. En estos casos la formulación magistral puede servir para paliar síntomas de una enfermedad que aún no tiene tratamiento, pero que puede facilitar y/o mitigar los síntomas de la misma.

La formulación magistral es, por tanto, una actividad clave para resolver los cada vez más frecuentes problemas de desabastecimiento de medicamentos, así como para tratar o paliar síntomas de las EERR. Así viene recogido en el documento “La formulación magistral: una opción de futuro en España”, donde reconoce la utilidad de la misma para cubrir lagunas terapéuticas como en el caso de formas farmacéuticas no comercializadas, dosificaciones diferentes a las comercializadas y EERR, y en situaciones de desabastecimiento y retirada de fármacos, entre otras.¹

2 PROBLEMAS DE SUMINISTRO DE MEDICAMENTOS

Los problemas de abastecimiento de medicamentos surgen cuando las unidades disponibles en la cadena de suministro no son capaces de satisfacer la demanda nacional.

Se trata de un problema que no es exclusivo de España, ni de Europa, sino que es un problema mundial, que se ha ido incrementando en los últimos años. Implica un problema de gestión diario en los Servicios de Farmacia hospitalaria, y no se restringe solo al nivel hospitalario, sino que afecta también al ámbito comunitario.²

Las causas de los mismos son muy variadas, y entre ellas se encuentran: dificultades para la fabricación o problemas que afectan a la calidad de los medicamentos, demanda imprevista, problemas de carácter financiero, problemas de las cadenas de suministro y distribución inversa. Las consecuencias las sufren los pacientes, suponiendo además una sobrecarga para los profesionales sanitarios. Las de mayor impacto son aquellas en las que no se dispone de alternativas terapéuticas en alguna o ninguna de sus indicaciones, y son necesarias acciones que van más allá de la sustitución del medicamento por el farmacéutico o el cambio de prescripción por parte del médico.³

Según el informe semestral de la Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) del segundo semestre de 2018, los problemas de desabastecimientos notificados en ese periodo se debían fundamentalmente a problemas en la fabricación del medicamento (incluyendo problemas logísticos de fabricación (23%) y capacidad (26%)), afectando proporcionalmente en mayor medida a los medicamentos de uso hospitalario y de los grupos C (sistema

cardiovascular), J (anti-infecciosos), L (antineoplásicos e inmunomoduladores) y S (órganos de los sentidos). De todos los problemas de suministro notificados en este periodo de tiempo, en el 17% de los casos se consideró que tenían un impacto asistencial medio o mayor.⁴

Para limitar tanto como sea posible el impacto de los desabastecimientos de medicamentos, los profesionales sanitarios emplean una parte importante de su tiempo intentando encontrar soluciones. El desabastecimiento de medicamentos desvía a los profesionales de atención sanitaria de sus actividades de asistencia directa a pacientes. En una encuesta realizada en Canadá en enero del año 2013, el 67% de los médicos declararon que los desabastecimientos de medicamentos tienen un impacto negativo en su práctica, mientras que el 75% de los farmacéuticos informaron de un impacto significativo en su práctica y su carga de trabajo.⁵

Con el fin de actuar sobre las causas y reducir el impacto de las consecuencias de los desabastecimientos, la AEMPS ha publicado en 2019 un Plan de garantías de abastecimiento de medicamentos 2019-2022, en el que plantea como objetivos generales el prevenir, gestionar e informar sobre los problemas de suministro, así como coordinarse con otros países de la Unión Europea. Para ello ha desarrollado un plan de acción, en el que dentro del apartado de “Gestión de suministros” se describen las medidas dirigidas a prevenir y minimizar el impacto de los problemas de suministro en los pacientes. Entre estas medidas, se recoge *“Proponer la inclusión en los conciertos entre Colegios Oficiales de Farmacéuticos y Consejerías de Sanidad de fórmulas magistrales que sustituyan al medicamento financiado desabastecido de forma temporal y para tratamientos individualizados mientras dura el desabastecimiento y no haya alternativa comercial disponible”*.³

Esta situación ya venía contemplándose en determinados conciertos de algunas comunidades autónomas, como por ejemplo Madrid y Murcia, que permiten elaborar fórmulas magistrales en situaciones de desabastecimiento de medicamentos que supongan un vacío terapéutico:

*“Fórmulas no facturables a la consejería de Sanidad: Fórmulas magistrales cuya composición, dosis y forma farmacéutica sea idéntica a la de un medicamento de uso humano fabricado industrialmente financiado. Excepcionalmente, en casos de desabastecimiento con impacto poblacional, se valorará por la Comisión de Seguimiento la posibilidad de autorizar la elaboración y facturación de fórmulas magistrales que no cumplan este requisito.”*⁶

*“Cuando se produzcan situaciones de desabastecimiento de medicamentos, oficialmente reconocidas por la administración sanitaria competente, que supongan una laguna terapéutica, y por tanto se carezca de alternativa terapéutica, con la correspondiente autorización sanitaria, el médico podrá prescribir la fórmula magistral y el farmacéutico elaborarla, la cual se podrá facturar con cargo al Servicio Murciano de Salud siempre que sea posible la obtención de las materias primas y su preparación. (...) Esta excepción será válida por el tiempo que dure la excepción de desabastecimiento oficialmente reconocido y cuando no exista otra alternativa.”*⁷

3

ENFERMEDADES RARAS O MINORITARIAS

Una enfermedad rara o minoritaria (EERR) es aquella cuya cifra de prevalencia es inferior a 5 casos por 10.000 personas. Se estima que las EERR afectan a entre el 6 % y el 8 % de la población europea, es decir, entre 24 y 36 millones de personas; de los cuales 3 millones residen en España.

Las EERR son un grupo muy heterogéneo de enfermedades pero que presentan unas características comunes:

- Generalmente son enfermedades hereditarias (80% de origen genético) que se manifiestan en la edad infantil (3-4% de los recién nacidos).
- Enfermedades crónicas en su mayoría de carácter progresivo con elevada morbimortalidad y alto grado de discapacidad.
- De gran complejidad etiológica, diagnóstica, pronóstica y terapéutica que requieren de un equipo multidisciplinar para su manejo y seguimiento.

La mayoría de las enfermedades han sido poco estudiadas. Solo se dispone de conocimiento científico detallado sobre menos de 1.000 enfermedades raras y tratamiento farmacológico específico (activo sobre la causa, los factores patológicos implicados o la historia natural de la enfermedad rara) sobre poco más de 100. Por lo general, la investigación no sólo es escasa, sino que también está muy dispersa en equipos de investigación. Su escaso conocimiento asociado a la falta de políticas sanitarias específicas para las EERR y la escasez de experiencia, hace que a veces su diagnóstico se retrase o, incluso en algunas ocasiones, que nunca sean diagnosticadas, dificultando la adopción de medidas preventivas o terapéuticas.

Los pacientes con EERR tienen muchos problemas con el acceso a nuevos tratamientos, pese al incremento de la investigación que se viene produciendo en los últimos años. En cualquier caso, muchas son las patologías y pocos los medicamentos comercializados, por lo que estos pacientes requieren muchas veces la formulación de principios activos que bien no están comercializados por la industria farmacéutica por su bajo coste o bien tratan de aliviar la sintomatología de las enfermedades que no disponen de tratamientos en el mercado. Además, no debemos olvidar que aproximadamente el 50% afectan a la población pediátrica, por lo que una vez solucionada la adquisición del medicamento es muy probable que se necesiten dosificaciones o formas farmacéuticas distintas a la original, o bien que sea necesario acondicionar la materia prima para que se adapte mejor a las características del paciente. Por lo tanto, podríamos considerar la formulación magistral como una pieza clave en el proceso de utilización de estos fármacos de forma personalizada. En este sentido, desde el grupo de farmacotecnia de la SEFH se ha liderado un proyecto en el que se compilan más de 150 preparaciones para cubrir algunas lagunas terapéuticas en más de un centenar de EERR (<https://www.sefh.es/formulas-eerr/>). Se trata de una iniciativa que trata de compartir información y que dicha información sirva como punto de partida y referencia para aquellos hospitales que inicien tratamientos para nuevos pacientes y que, a la vez, nuevos tratamientos elaborados en los Servicios de farmacia se puedan compartir con el resto de los hospitales de forma ágil.⁸

4

CONSIDERACIONES A TENER EN CUENTA EN LA FORMULACIÓN MAGISTRAL

Tanto los desabastecimientos como la búsqueda de alternativas terapéuticas en EERR nos plantean situaciones que no siempre son fáciles de resolver desde el punto de vista de la elaboración de medicamentos: no suele existir bibliografía de calidad que avale formulaciones de medicamentos que siempre han estado comercializados y de repente sufren un problema de suministro, y con menos frecuencia aún solemos encontrar soporte bibliográfico para preparaciones que se están investigando o se plantean utilizar como terapéutica en pacientes con una enfermedad minoritaria.

Con el fin de dar solución a esta problemática, se proponen a continuación las consideraciones previas que debemos tener en cuenta para poder plantear una formulación que resuelva estas situaciones:

4.1. ¿DISPONEMOS DE ALTERNATIVAS COMERCIALIZADAS?

Cuando se produce una situación de falta de suministro de un medicamento comercial, a veces existe otro medicamento comercial con similar composición que puede “suplir” al medicamento desabastecido. La situación más sencilla sería que existiese otro medicamento con idéntica composición cualitativa y cuantitativa de principio activo y excipientes, en cuyo caso no sería necesario recurrir a la formulación, aunque la mayoría de los casos el desabastecimiento tiene su origen en la problemática o falta de suministro del principio activo, lo que provoca la falta de suministro del resto de medicamentos comercializados que lo contienen. Otra posibilidad sería la de un medicamento comercializado que es equivalente terapéutico del medicamento que presenta el desabastecimiento.

En el caso de pacientes con EERR y debido a la propia naturaleza de estos tratamientos, no suelen existir alternativas comerciales, y en caso de existir, muchas veces tenemos que recurrir a manipularlas o individualizarlas para la situación especial que sufren nuestros pacientes. Esto sucede con bastante frecuencia en pacientes pediátricos, en los que tenemos que manipular medicamentos comerciales para poder individualizar las dosis, o en pacientes que tengan dificultades de deglución propias de la edad o por su propia patología de base, o que requieran una dosis que no está disponible comercialmente.

CASO PRÁCTICO: *Ácido acetilsalicílico para síndrome de Kawasaki.*

Paciente de 4 años de edad y 16 kg de peso que presenta fiebre de 5 días de evolución, junto con exantema maculopapular, conjuntivitis no supurativa, lengua en frambuesa, eritema en labios, edema de manos y pies. Al cumplir los criterios clínicos para enfermedad de Kawasaki se inicia tratamiento con inmunoglobulina humana y ácido acetilsalicílico a dosis de 80-100 mg/kg/día. Al alta se indica tratamiento con ácido acetilsalicílico oral a dosis antiagregante plaquetaria (3-5 mg/kg/día) durante 6-8 semanas.

Si consultamos las alternativas terapéuticas comercializadas (<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>) vemos que tenemos disponibles comprimidos de 100 mg, de 300 mg y de 500 mg. Una opción sería partir de comprimidos comerciales y fraccionarlos para obtener la dosis que necesita el paciente, o bien realizar preparaciones extemporáneas disolviendo el comprimido en una cantidad fija de agua e indicar el volumen a administrar que sea proporcional a la dosis que debe tomar el paciente. También sería posible elaborar cápsulas o papelillos partiendo del comercial con la dosis individualizada que requiera el paciente.

4.2. FUENTE DE PRINCIPIO ACTIVO: MATERIA PRIMA VERSUS MEDICAMENTO COMERCIAL

En la búsqueda de alternativas tanto para cubrir desabastecimientos como para formulación de nuevos medicamentos para EERR, nos puede surgir la duda en primer lugar de si partir de materia prima o de medicamento comercial.

Lo ideal es partir siempre de materia prima como primera opción, por varias razones:

- Eliminamos los excipientes que acompañan al medicamento comercial que nos pueden afectar a la formulación final: el principio activo puede ser soluble en agua y podríamos

obtener una solución transparente en caso de formularlo y sin embargo si partimos de un medicamento comercial con excipientes insolubles vamos a obtener una suspensión oral por los mismos excipientes, no por el principio activo.

- Eliminamos los excipientes que pueden comprometer la seguridad del producto final cuando va destinado a pacientes de un determinado grupo de edad o bien de una patología para los que puedan estar contraindicados o ser de uso precautorio.
- Facilitamos y favorecemos el proceso de transición asistencial al alta si se trata de formulaciones que posteriormente van a dispensarse en oficina de farmacia.
- Los cálculos para la elaboración de la formulación son más sencillos: la obtención de la cantidad de principio activo a partir de ampollas nos va a implicar un cálculo de volumen a extraer en función de la concentración, por ejemplo.
- Mínima manipulación: por ejemplo, si tenemos que vaciar cápsulas de gelatina dura tenemos que tener en cuenta las posibles pérdidas, la tamización en caso de triturar comprimidos con cubierta, la necesidad de filtración en caso de partir de ampollas de cristal...
- La obtención de principio activo a partir de materia prima suele ser más económica.

La obtención de materias primas para elaboración de medicamentos debe realizarse a través de empresas acreditadas para garantizar la calidad de las mismas. La AEMPS publica un Registro Unificado de Empresas de Sustancias activas que muestran la información pública de las empresas fabricantes, importadoras o distribuidoras de principios activos farmacéuticos y que está conformes a las Normas de Correcta Fabricación de medicamentos de la Unión Europea (<https://labofar.aemps.es/labofar/registro/ruesa/consulta.do#nav-no>). En el registro es posible localizar, a través de una herramienta de búsqueda, cualquier empresa incluida en el mismo y también para un determinado principio activo se puede obtener un listado de todas las empresas que lo fabrican, importan o distribuyen. Aunque las materias primas provengan de centros autorizados y cumplan las especificaciones de la RFE, la legislación vigente recomienda que el farmacéutico responsable realice al menos una prueba de identificación. Es recomendable la realización de controles de calidad mediante métodos analíticos sencillos, como los ensayos colorimétricos, la determinación del pH, la solubilidad o el punto de fusión, y priorizar dichos controles cuando se vayan a destinar a preparaciones de administración sistémica, de uso pediátrico o geriátrico, o se trate de fármacos de estrecho margen terapéutico.¹¹

Sin embargo, aunque la situación ideal sea partir de materia prima, esto no es siempre posible. No están disponibles como materias primas todos los principios activos que podemos necesitar formular, o incluso, aunque estén habitualmente disponibles pueden pasar también por periodos más o menos largos de desabastecimiento, lo mismo que sucede con los medicamentos comerciales. Por otra parte, puede surgirnos de modo puntual y urgente la necesidad de encontrar una formulación para un paciente, y tener que partir de medicamento comercial inicialmente si no disponemos de la materia prima en nuestro servicio para no demorar el inicio o continuación de tratamiento del mismo.

En algunos casos el medicamento comercial puede facilitarnos la elaboración sobre todo en fórmulas orales líquidas y preparaciones oftálmicas. Esto sucede con medicamentos comerciales por vía parenteral donde el principio activo es estéril, en vehículo acuoso, ya tamponado y con excipientes que no presentan problemas para la población de más riesgo como neonatos

y lactantes. La dosificación será más precisa y en el caso de preparaciones oftálmicas ya no precisaríamos esterilizar el principio activo.

4.3. ¿PODEMOS USAR LAS ALTERNATIVAS COMERCIALES EN NUESTRO PACIENTE? MANIPULACIÓN, PELIGROSIDAD, EXCIPIENTES

Cuando vamos a emplear como fuente de principio activo una alternativa comercial, tenemos que asegurarnos que podemos **manipularla**. Para ello recurriremos en primer lugar a la información proporcionada por la ficha técnica del laboratorio. Existen en la actualidad web de interés donde también podemos buscar información sobre la manipulación de los fármacos ya que en muchas ocasiones tendremos que recurrir a ellos como primera opción para hacer una fórmula magistral, o bien porque no exista materia prima comercializada o porque no dispongamos de ella en el momento en que nos lo solicitan.

- Fórmulas para mejorar la deglución de medicamentos: (Actualmente en actualización)
- Medisonda App.

En el caso de las **formas farmacéuticas sólidas** disponemos de muchas opciones, pero no todas podremos manipularlas para individualizar las dosis, por ejemplo:

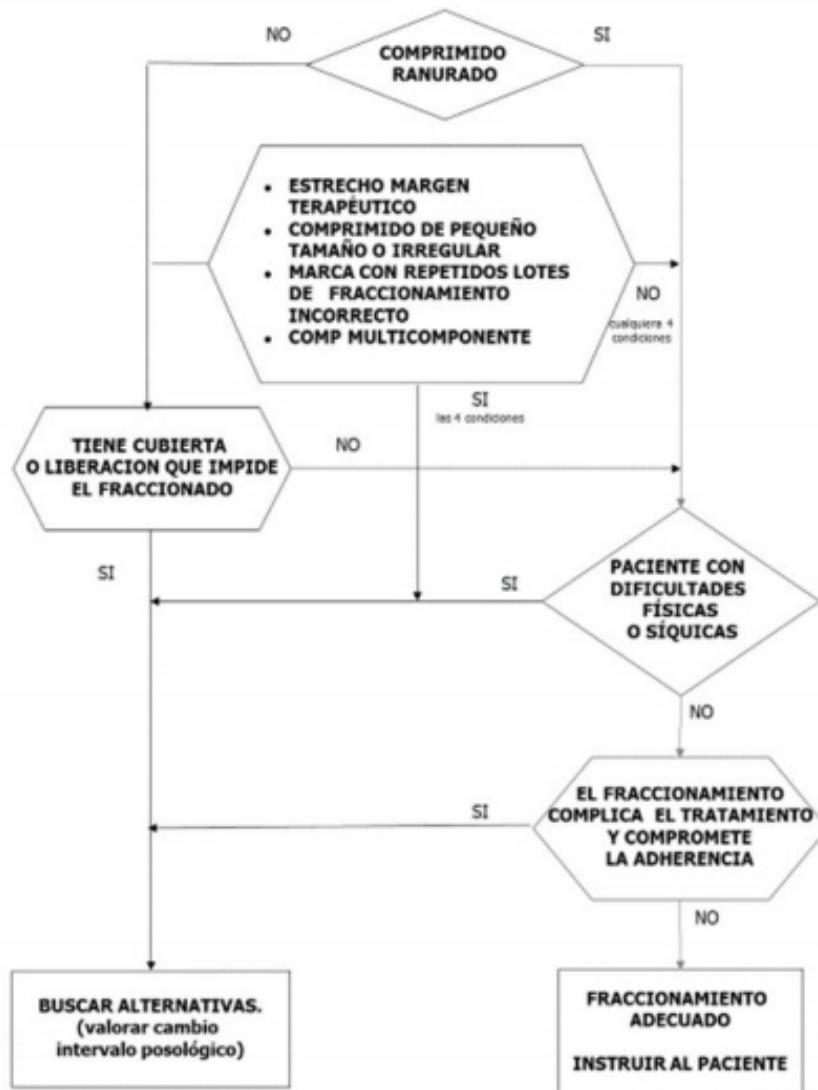
- Comprimidos efervescentes, comprimidos bucodispersables y comprimidos dispersables: su diseño galénico facilita la deglución del paciente, pero no son adecuados si queremos fraccionarlos para obtener dosis inferiores a partir de ellos.
- Comprimidos recubiertos (grageados, liberación prolongada, cubierta gastroprotectora): dependiendo de la razón por la que exista el recubrimiento, podremos utilizarlos como alternativa para redosificarlos. Habitualmente los grageados sirven para enmascarar el mal sabor de los principios activos. En caso de recurrir a un comprimido grageado para redosificar en capsulas, o papelillos, por ejemplo, debemos tener en cuenta que probablemente no obtengamos una formulación palatable para el paciente. En el caso de que se trate de comprimidos con cubierta gastroprotectora, si trituramos ese comprimido con el fin de poder redosificarlo, estaremos eliminando la cubierta con lo que podemos comprometer la estabilidad y la efectividad del principio activo. En el caso de los comprimidos con liberación modificada, estaremos modificando farmacocinéticamente su comportamiento.
- Comprimidos convencionales, cápsulas, sobres granulados: son los más adecuados si buscamos alternativas terapéuticas que queramos redosificar para obtener fórmulas magistrales sólidas o como material de partida para elaborar fórmulas magistrales líquidas.

CASO PRÁCTICO: Desabastecimiento de Clorazepato potásico sobres 2.5 mg

Si consultamos las alternativas terapéuticas disponibles comercializadas (<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>) vemos que tenemos disponibles presentaciones de capsulas de 5 mg, 10 mg, 15 mg y comprimidos recubiertos de 50 mg. Una opción sería elaborar cápsulas de 2.5 mg partiendo de cápsulas de 5 mg, por ejemplo, vaciando el contenido de las mismas y añadiendo excipiente compatible suficiente para el número de cápsula a elaborar. Otra opción similar sería la elaboración de papelillos partiendo también de cápsulas de mayor dosis.

Aunque el fraccionamiento de comprimidos es un recurso habitual tanto para facilitar el ajuste de la dosis necesaria para un paciente, como para facilitar la administración del medicamento a un paciente con problemas de deglución, no implica que esté exento de problemas y que, en ocasiones, pueda ser una fuente de errores de medicación. Estos estarían relacionados con el medicamento, el manipulador y la técnica de fraccionamiento.⁹

Imagen 1: “Algunas reflexiones sobre el fraccionamiento de comprimidos”.
FARMACOTECNIA BOLETÍN INFORMATIVO Volumen 7. Nº 1 ENERO -ABRIL 2017



En el caso de formas farmacéuticas parenterales, en algunas ocasiones también se ha contemplado la posibilidad de utilizarlas en pacientes con dificultades de deglución en ausencia de alternativas comerciales. Para poder recurrir a esta alternativa, tenemos que tener en cuenta unas consideraciones adicionales:¹⁰

- Revisión del principio activo y forma en la que se encuentra (sal o base), así como la composición cualitativa de excipientes.

- El disolvente del inyectable debe ser agua para inyección.
- No se podrá recurrir a esta alternativa en el caso de fármacos que se degraden por el ácido gástrico.
- Conocer el pH de máxima estabilidad del principio activo en solución.
- Coste de la utilización del inyectable como fuente de materia prima

CASO PRÁCTICO: Ácido ascórbico para sospecha de tirosinemia

Recién nacido de 13 días de vida que avisan del centro de metabolopatías por resultado alterado en la prueba del talón con sospecha de tirosinemia transitoria. Indican tratamiento oral con vitamina C 15-20 días y repetir nueva prueba del talón. Se pauta tratamiento con ácido ascórbico 200 mg/día.

La única alternativa comercializada son las ampollas de Acido ascórbico de 1 g/5 ml. Las ampollas contienen como excipiente agua para inyección e hidróxido sódico para ajuste de pH. El contenido en vitamina C es de 200 mg/ml. Podemos optar como alternativa a administrar 1 ml de la ampolla diariamente por vía oral, al no disponer de alternativa en forma de solución o gotas orales.

Otro aspecto a tener en cuenta a la hora de manipular otras alternativas comercializadas, es la **peligrosidad del fármaco** desde el punto de vista del manipulador. La publicación del documento del INSHT sobre “medicamentos peligrosos” supone un reto - tanto cualitativo como cuantitativo - para los servicios de farmacia hospitalaria, especialmente en todo lo referente a las áreas de elaboración. Recomendamos en este punto la lectura detallada del capítulo del manual correspondiente a este tema para profundizar en este aspecto.

CASO PRÁCTICO: Paciente pediátrico en tratamiento con mercaptopurina oral.

Paciente pediátrico de 5 años de edad y SC = 0.72 m² en tratamiento con mercaptopurina oral a dosis de 25 mg/m²/día por leucemia linfoblástica aguda. La dosis que le corresponde diariamente de mercaptopurina es de 18 mg.

Si consultamos las alternativas terapéuticas comercializadas (<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>) vemos que tenemos disponible únicamente comprimidos de 25 mg. Para facilitar la deglución al paciente podemos o bien recurrir a fraccionar los comprimidos de 25 mg (aproximadamente ¾ comprimido), bien a preparar una suspensión oral partiendo de los comprimidos. Al consultar el documento técnico de medicamentos peligrosos, observamos que mercaptopurina pertenece al grupo 1, y que en caso de necesitar triturar o manipular el comprimido se puede recurrir a la suspensión oral. La suspensión oral (Xaluprine®) se trata de un medicamento extranjero; en lo que realizamos la tramitación podemos valorar como alternativa bien realizar una fórmula magistral suspensión oral, bien fraccionar los comprimidos: en ambos casos necesitaremos hacerlo en cabina de seguridad biológica tipo 1 con doble guante, bata y mascarilla.

El disponer de otra presentación del fármaco que contenga la misma cantidad de principio activo o una cantidad del mismo que podamos dosificar, no implica que podamos utilizarla. Debemos asegurarnos que los **excipientes** que están contenidos en la alternativa son aptos para nuestro paciente, bien por alergias/intolerancias, bien por estar contraindicados o ser de uso precautorio en un rango de población determinado, bien por la propia enfermedad que padece el paciente.

Algunas fuentes de consulta que nos pueden servir para asegurarnos de la idoneidad de los mismos se describen en la tabla 1:

Tabla 1: Fuentes bibliográficas de consulta sobre excipientes

EXCIPIENTE	FUENTE DE CONSULTA
Excipientes en pediatría	STEP Database: https://step-db.ucl.ac.uk/eupfi/appDirectLink.do?appFlag=login
Gluten	Medicamentos y gluten: https://cima.aemps.es/cima/resources/docs/medicamentosygluten.pdf
Excipientes	Circular nº1/2018: https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2018/docs/circular_1-2018-actualizacion-excipientes-medicamentos.pdf
Propilenglicol	EMA/CHMP/704195/2013: http://www.ema.europa.eu/en/documents/report/propylene-glycol-used-excipient-report-published-support-questions-answers-propylene-glycol-used_en.pdf
	EMA/CHMP/334655/2013: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/background-review-excipient-propylene-glycol-context-revision-guideline-excipients-label-package_en.pdf
Etanol	EMA/CHMP/507988/2013: www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-answers-ethanol-context-revision-guideline-excipients-label-package-leaflet-medicinal_en.pdf
	EMA/CHMP/43486/2018: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/information-package-leaflet-regarding-ethanol-used-excipient-medicinal-products-human-use_en.pdf
Fructosa sorbitol	EMA/CHMP/460886/2014: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/information-package-leaflet-regarding-fructose-sorbitol-used-excipients-medicinal-products-human-use_en.pdf
Aspartamo fenilalanina	EMA/CHMP/460886/2014: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/information-package-leaflet-regarding-aspartame-phenylalanine-used-excipients-medicinal-products_en.pdf
Parabenos	EMA/CHMP/SWP/272921/2012: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-methyl-propylparaben-excipients-human-medicinal-products-oral-use_en.pdf .
Ácido benzoico, benzoatos	EMA/CHMP/508189/2013: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-answers-benzoic-acid-benzoates-used-excipients-medicinal-products-human-use_en.pdf

4.4. ¿PODEMOS FORMULARLO? BÚSQUEDA DE BIBLIOGRAFÍA

El siguiente paso para diseñar cualquier fórmula magistral es buscar la evidencia disponible sobre la misma. Recomendamos en este punto la lectura del capítulo de este manual sobre “Fuentes de información y recursos electrónicos”. No obstante, en las situaciones de desabastecimientos y enfermedades minoritarias, lo más habitual es que no existan muchas referencias bibliográficas que lo fundamenten.

En situaciones de desabastecimiento, lo más sencillo es intentar replicar el medicamento original. Hacer una valoración exhaustiva de los excipientes que contiene el medicamento comercial, saber cuál es la función que tienen e intentar elaborar la fórmula con aquellos que aportan estabilidad o que son compatibles como correctores de pH y agentes viscosizantes. Otros componentes como edulcorantes o saborizantes pueden no ser necesario incluirlos.

CASO PRÁCTICO: *Desabastecimiento de Cotrimoxazol suspensión oral.*
(consulta listasefh 15/3/2018).

En España la composición comercializada Septrin pediátrico 8 mg/40 mg/ml suspensión oral contiene: Sorbitol (70%), Glicerol (E-422), Celulosa dispersable, Carmelosa sódica, Polisorbato 80, Parahidroxibenzoato de metilo (E-218), Benzoato de sodio (E-211), Sacarina sódica, Sabor a plátano (propilenglicol E-1520, Citratos de sodio E-331), Etanol 96°, Sabor a vainilla (alcohol bencílico, colorante caramelo E-150d, propilenglicol E-1520, glicerol E-422, agua) y agua purificada».

En el formulario online de Nationwide Children's describe una fórmula muy sencilla con jarabe simple con una estabilidad de 20 días utilizando los comprimidos como materia prima (https://www.sefh.es/fichadjuntos/Sulfamethoxazole_TrimethoprimOral_1.pdf)

También en el libro « Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Liquid Products » describe una formula comercial mucho más compleja pero con un 44% de sacarosa y también contienen entre otros agentes viscosizantes carmelosa sódica al 0,45%. (<https://www.sefh.es/fichadjuntos/Cotrimoxazol.pdf>)

Claramente tanto el jarabe simple como la carmelosa sódica son vehículos compatibles.

El pH está comprendido entre 5,5 y 5,8, pudiendo ajustarlo con ácido cítrico 10% o citrato sódico 10%.

Por tanto, y a la vista de los excipientes, podríamos aproximar una fórmula magistral a la misma concentración que la comercial, partiendo de comprimidos o materia prima, con excipientes carboximetilcelulosa sódica + jarabe simple con conservantes (1:1), ajustando el ph entre 5-6 con ácido cítrico.

Algunos autores han propuesto un algoritmo de decisión para la elaboración de antibióticos en solución extemporánea como alternativa al desabastecimiento comercial.¹²

Cuando se trata de EERR, debido a la baja incidencia de estas patologías, al limitado número de tratamientos y la escasa bibliografía publicada, se hace de vital importancia compartir experiencias e información de los tratamientos elaborados como punto de partida para poder avanzar en el conocimiento y tratamiento de estas enfermedades. Un muestreo de los tratamientos elaborados en los hospitales españoles para el tratamiento de EERR o sus síntomas, realizado por los Grupos de Pediatría y de Farmacotecnia, ha identificado más de 100 preparaciones de 70 fármacos utilizadas en 80 EERR en tan solo 9 hospitales. Es evidente que el número de EERR y de preparaciones elaboradas debe ser mucho mayor en la totalidad de los hospitales españoles. Por otro lado, la evidencia en que se basan estos tratamientos es escasa y de baja calidad, dadas las características propias de las EERR. Fruto de este muestreo se ha creado un registro con la información básica referente a estos tratamientos específicos elaborados en los servicios de farmacia y que actualmente está accesible en la página web del grupo de farmacotecnia:<https://www.sefh.es/formulas-eerr/>

Esta iniciativa se ha convertido en un proyecto mucho más ambicioso en el que se pretende dar una mayor cobertura y mayor implicación en la atención farmacéutica a los pacientes con EERR. Por ello se ha creado en la SEFH una base de datos de tratamientos elaborados para pacientes con EERR en los distintos centros sanitarios que sirva como fuente de información básica y soporte para aquellos farmacéuticos que puedan necesitar iniciar un nuevo tratamiento

y necesiten un respaldo bibliográfico y práctico para su elaboración, así como de la información al paciente, los datos importantes sobre tolerancia, y posibles efectos adversos. Como objetivo secundario la unificación de criterios es clave a la hora de elaborar estos tratamientos con el fin de poder comparar y evaluar resultados de eficacia y seguridad y seguir avanzando en mejorar la calidad de vida de estos pacientes.¹³

Imagen 2: Plataforma Online de Fórmulas magistrales en Enfermedades Raras



Prueba de que la unificación de criterios es clave para poder avanzar en la calidad de vida de estos pacientes, varias formulaciones pediátricas y para EERR han sido incorporadas recientemente en el Formulario Nacional en un nuevo apartado como **5.2.4. Fórmulas magistrales tipificadas pediátricas**.

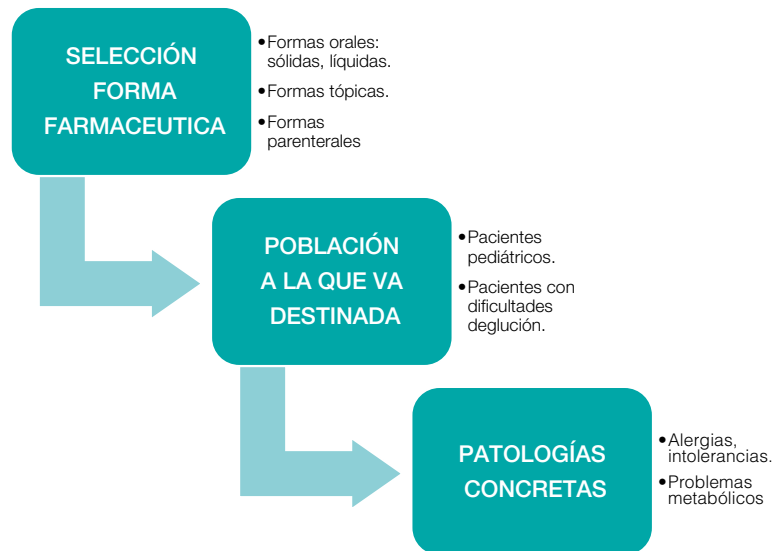
4.5. ¿QUÉ EXCIPIENTES SERÍAN LOS MÁS ADECUADOS?

La Ley de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios (Ley 29/2006) define excipiente como “...aquella materia que, incluida en las formas galénicas, se añade a los principios activos o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades físico-químicas del medicamento y su biodisponibilidad”.

Como decíamos en el apartado anterior, ante un desabastecimiento, lo más adecuado es intentar replicar el medicamento original. Pero los medicamentos comerciales incluyen una gran variedad y cantidad de excipientes, que sirven para garantizar la estabilidad y efectividad del principio activo. Cuando adaptamos un medicamento mediante la formulación magistral, podremos también individualizar los excipientes y adaptarlos a las necesidades de nuestros pacientes, evitando aquellos que aporten beneficio limitado, a costa de acortar el periodo de validez de la formulación.

La selección de excipientes es un paso clave para el desarrollo de formulaciones adecuadas y seguras, puesto que algunos pueden no ser adecuados en función del grupo de edad al que van a ser destinados, o bien por intolerancias, alergias, o por la propia patología de base de los pacientes. En primer lugar, hay que tener en cuenta la forma farmacéutica:

Imagen 3: Proceso de selección de excipientes



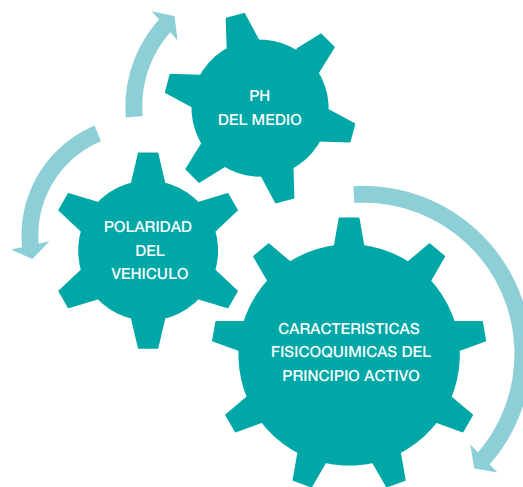
4.5.1. FORMAS SÓLIDAS ORALES: las cápsulas son presentaciones adecuadas para pacientes a los que se desea individualizar la dosis de un medicamento. Al tratarse de formas sólidas presentan mayor estabilidad físicoquímica y microbiológica frente a las formulaciones líquidas. Habitualmente se destinan a pacientes que no presentan dificultades de deglución, aunque si el principio activo lo permite, pueden usarse también para encapsular la dosis que necesita el paciente, vaciando el contenido en una pequeña cantidad de líquido o semisólido para garantizar la toma completa de medicación. Los excipientes requeridos para la elaboración de cápsulas habitualmente son:

- Diluyentes: son sustancias de relleno, que aumentan el volumen del principio activo y facilitan el manejo (almidones, sacarosa, lactosa, celulosa microcristalina, dextrinomal-tosa...)
- Lubricantes: son sustancias que aumentan las propiedades de fluidez del principio activo (sílice coloidal 2%, estearato de magnesio 1%, talco 3%).
- Colorantes: nos sirven como testigos indicadores para colorear el principio activo y poder diferenciarlo del resto de excipientes de la capsula garantizando así la correcta homogeneización. El colorante usado más habitualmente es la riboflavina y se utiliza a razón de 0,25-0,5 mg por cápsula.

4.5.2. FÓRMULAS LÍQUIDAS ORALES: son las presentaciones más adecuadas para pacientes pediátricos, ya que permiten proporcionar la dosis adecuada de forma fácil y segura. También son las más adecuadas para pacientes ancianos o adultos con dificultades de deglución. Para la elección del excipiente más adecuado hay que tener en cuenta:¹⁵

- Polaridad del vehículo: para sustancias hidrófilas se utilizará agua o disolventes no acuosos que sean hidrosolubles o hidromiscibles, y para las sustancias hidrófobas vehículos no polares. Los principales son: agua purificada, alcoholes, polialcoholes (propilenglicol, glicerina, sorbitol), polietilenglicoles.
- Ph del medio: los excipientes deben proporcionar un ph adecuado para garantizar la estabilidad de principio activo en forma líquida.
- Características fisicoquímicas del principio activo.

Imagen 4: Factores que influyen en la selección de excipientes en las formulaciones orales líquidas.



Los vehículos más habitualmente empleados en estas formulaciones, son los que contienen sacarosa, y son los más adecuados para los principios activos hidrosolubles. Los jarabes de sacarosa pueden elaborarse o adquirirse a los proveedores habituales. En este último caso, ya contienen los excipientes conservantes. Conviene consultar los certificados de análisis porque, en función de los conservantes utilizados, el pH de los jarabes de sacarosa comerciales puede variar. En algunas formulaciones se sustituye la sacarosa por bases sin azúcar. Uno de los más utilizados es el sorbitol, aunque podemos encontrar formulaciones de vehículos sin azúcar más complejas. Como agentes suspensoros y combinados en muchas formulaciones con los jarabes se utilizan los derivados de la celulosa: carboximetilcelulosa y metilcelulosa principalmente.

Otros vehículos utilizados en formulaciones líquidas orales son los denominados “listos para usar”: ofrecen la ventaja de ser formulaciones bien testadas, con caducidad generalmente superior, y que están elaboradas bajo estricto control de calidad. Combinan varios excipientes con propiedades fundamentalmente suspensoras y edulcorantes, y para ser usados sólo requieren la dispersión de los principios activos farmacéuticos. Todos estos vehículos contienen conservantes, lo cual es beneficioso desde el punto de vista de estabilidad microbiológica, pero podría limitar su uso en ciertas poblaciones como los neonatos. Además, suele haber estudios de estabilidad publicados, lo que nos ayuda a establecer con seguridad el periodo de validez de la fórmula.

4.5.3. FORMAS TÓPICAS: incluyen emulsiones, geles, pastas, pomadas. Los excipientes vendrán determinados por la consistencia final deseada, características físicoquímicas del principio activo y tipo de piel y/o lesión a la que vayan destinados:

- Emulgentes o tensioactivos: se utilizan en las emulsiones para disminuir la tensión interfacial entre el agua y la grasa; tienen efecto estabilizante de la emulsión y se incorporan a la fase externa.
- Humectantes: evita que se resequen las emulsiones (glicerina, propilenglicol y sorbitol líquido para las emulsiones de fase externa acuosa y vaselina líquida para las de fase externa oleosa).
- Intermediarios: favorecen la incorporación, en mortero, de los principios activos insolubles y/o termolábiles, a la emulsión ya elaborada y fría.
- Gelificantes: son polímeros que dan lugar a un gel o por cambio del ph del medio (Carbopol-940 0,2-0,5%) o por establecimiento de puentes de hidrógeno con concentraciones mayores del 30% de propilenglicol o glicerina (carbopol-940 1-3%) o por imbibición (metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa).
- Conservantes: aumentan la estabilidad microbiológica de la formulación.
- Antioxidantes: para principios activos fácilmente oxidables, conviene incorporar un agente antioxidante que evite la pérdida de eficacia del principio activo y los cambios de aspecto de la formulación final (butilhidroxitolueno, EDTA)
- Correctores de ph.

4.5.4. FORMAS PARENTERALES: Los excipientes en los inyectables sirven para mejorar la estabilidad y seguridad de la preparación. Deben ser: puros desde el punto de vista físico-químico, libres de pirógenos, atóxicos, no irritantes, mantener su actividad durante el plazo de validez y compatibles con el resto de componentes.

- Solubilizantes: aumentan la solubilidad de principios activos poco solubles en agua: co-solventes (Glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, sorbitol).
- Tensioactivos (Tween 20, Tween 80, pluronic).
- Agentes complejantes (ciclodextrinas, carboximetilcelulosa sódica).
- Reguladores de ph (Hidróxido sódico, ácido clorhídrico, soluciones tampón).
- Isotonizantes (sacarosa, manitol, cloruro de sodio).
- Antioxidantes (EDTA, sulfitos, ácido ascórbico).
- Conservantes (alcohol bencílico, etanol, parabenos).

En definitiva, los excipientes farmacéuticos son componentes esenciales y necesarios para garantizar la estabilidad físico-química y microbiológica de los medicamentos, así como su aceptación por parte de los pacientes. A pesar de ser sustancias inactivas desde el punto de vista farmacológico, pueden producir efectos adversos importantes en determinados grupos de pacientes:¹⁶

- *Pacientes neonatales:*
 - El etanol y el propilenglicol deben evitarse porque la vía metabólica se encuentra limitada y pueden producir depresión del SNC.
 - El alcohol bencílico, el ácido benzoico y los benzoatos están contraindicados, ya que estos pacientes no pueden eliminarlos de manera adecuada debido a la inmadurez de su metabolismo. El alcohol bencílico puede producir acidosis metabólica, y el ácido benzoico y los benzoatos pueden aumentar el riesgo de kernícterus.
 - No utilizar excipientes innecesarios como colorantes, saborizantes y edulcorantes.
 - Evitar la administración de soluciones hipertónicas, como jarabes concentrados o sorbitol al 70%, ya que podrían aumentar el riesgo de enterocolitis necrotizante.
 - Un vehículo líquido apropiado para este grupo de pacientes puede ser el gel de metilcelulosa al 1% sin conservantes.
- *Pacientes pediátricos (a partir del primer mes de edad):*
 - Evitar el etanol y el propilenglicol, especialmente en pacientes menores de 4 años. La actividad alcoholdehidrogenasa se equipara a la del paciente adulto aproximadamente a los 5 años de edad.
 - Los conservantes no están contraindicados, pero sólo deberían utilizarse en caso necesario (especialmente en lactantes). Puede valorarse sustituir el conservante por la conservación en nevera y un plazo de validez más corto. Sin embargo, es necesario asegurarse de que el cuidador entiende la importancia de las condiciones de conservación y el peligro asociado a la administración de un preparado que sobrepasa la fecha de caducidad.
 - Se recomienda evitar colorantes y saborizantes, ya que se han asociado a hipersensibilidad y a otras reacciones adversas.
- *Pacientes diabéticos:* No utilizar sacarosa (usar vehículos con sorbitol, y vehículos preparados con derivados de la celulosa, como la metilcelulosa o la carboximetilcelulosa sódica).
- *Pacientes con dieta cetogénica:* no utilizar fuentes de carbohidratos (lactosa, sacarosa, almidones, sorbitol, propilenglicol, dextrinomalto...). Para elaborar fórmulas orales, deben utilizarse vehículos preparados con derivados de la celulosa (como la metilcelulosa o la carboximetilcelulosa sódica) en el caso de principios activos insolubles en agua, y agua como vehículo en principios activos hidrosolubles. Siempre que sea posible, es preferible formular partiendo de materia prima. Si se parte de formas farmacéuticas comercializadas para elaborar la fórmula, deben revisarse los excipientes ya que pueden contener lactosa y almidones que han de evitarse.¹⁷
- *Pacientes con sonda nasogástrica.* En principio no hay restricción de excipientes, pero no es necesario añadir agentes auxiliares como los saborizantes, edulcorantes o colorantes.
- *Pacientes intolerantes a la lactosa:* la lactosa no debe usarse en estos pacientes, valorar sustituir por otras alternativas.

- *Pacientes celíacos*: el almidón de trigo no debe usarse en estos pacientes.
- *Pacientes con alergia a colorantes*: en la elaboración de cápsulas, utilizar cápsulas de gelatina transparentes siempre y cuando la fotosensibilidad del principio activo lo permita.
- En el caso de *pacientes con EERR*, por su propia patología pueden necesitar evitar excipientes que no estén incluidos en esta relación. Es fundamental el conocimiento de las bases de las patologías que padecen los pacientes para elaborar alternativas eficaces y seguras.

4.6. NECESIDAD DE CONSERVANTES

Las formulaciones magistrales en muchas ocasiones presentan un periodo de validez más reducido frente a las presentaciones comerciales, siendo uno de los puntos clave la estabilidad microbiológica.

Hay una serie de factores que determinan la rápida contaminación de las formulaciones:¹⁸

- Ph: los productos con ph extremos (<3 o >10) tienen menor riesgo de contaminación.
- Temperatura de elaboración: la elaboración a temperatura ambiente aumenta el riesgo de contaminación.
- Porcentaje de agua en la formulación: a mayor proporción de agua en la formulación, mayor riesgo de contaminación microbiológica. Las formas de dosificación líquidas son más susceptibles de contaminación que la sólidas.
- Envases multidosis: tienen mayor riesgo de contaminación que los envases monodosis.

Existen dos tipos de conservantes: antimicrobianos y antioxidantes. La eficacia de los mismos va a depender de:¹⁸

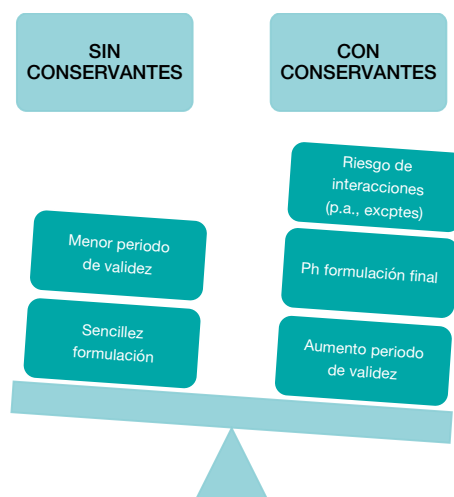
- Concentración del mismo: cada conservante tiene un rango de concentración donde es más efectivo. A tener en cuenta que para conseguir un amplio espectro de acción lo más habitual es usar mezclas de dos o más conservantes, por lo que su concentración individual se minimiza también.
- Sensibilidad por el microorganismo.
- La interacción entre el conservante y los ingredientes.
- El pH de la fórmula, dado que cada conservante es activo en un determinado rango de pH.
- El coeficiente de reparto: según la distribución en fase acuosa o en fase grasa del conservante.

Antes de incluir un conservante en una formulación debemos tener en cuenta:

- Las formas sólidas son menos susceptibles de sufrir contaminación microbiana que las líquidas, por tanto, en las formulaciones orales líquidas multidosis (soluciones, suspensiones...) sí debemos valorar incluirlo. Los jarabes que contienen altas concentraciones de sacarosa no precisan conservantes; sin embargo, en los jarabes sin azúcar sí que es necesario añadir un conservante.

- Los conservantes pueden variar el pH de las formulaciones orales líquidas. Debemos conocer el pH de estabilidad del principio activo en solución y si añadimos algún conservante, conocer el rango de pH en el cual mantiene su actividad antimicrobiana, y comprobar si dicho pH es compatible con el principio activo.
- Los jarabes comercializados de diferentes proveedores pueden tener distintos pH en función de los conservantes utilizados (p.ej. la utilización de sales sódicas de parabenos puede aumentar mucho el pH); es recomendable consultar los certificados de análisis correspondientes antes de su uso.
- En caso de necesitar conservantes en una formulación oral líquida, se puede elaborar previamente una solución acuosa conservante como el agua conservante sin propilenglicol descrita en el Formulario Nacional, que contiene ya la asociación de parabenos al 0,1%, y ser usada ésta en lugar del agua purificada.
- Los más recomendados en las formulaciones orales son la asociación de parabenos (parahidroxibenzoatos de metilo y de propilo) a concentración 0,1%. La cantidad mínima de esta asociación no ha de ser inferior al 0,02%. Otros conservantes utilizados son el benzoato sódico (0,1-0,2%) o el sorbato potásico (0,1-0,2%).
- Es posible encontrar interacciones entre los excipientes conservantes y el resto de excipientes presentes en las formulaciones. A modo de ejemplo está descrita la interacción entre parabenos con carboximetilcelulosa sódica, ya que puede adsorberse a los mismos reduciéndose la efectividad antimicrobiana. Varios estudios demuestran también la interacción entre polioles (sorbitol, glicerol) y parabenos, debido a reacciones entre el grupo hidroxilo del poliol y el parabeno de la formulación, generándose subproductos de transesterificación. Esta degradación ocurre a altas temperaturas y a pH alcalino.^{19,20,21}
- Determinados excipientes conservantes pueden afectar también a la estabilidad físico-química del principio activo. Por ejemplo, se ha constatado que soluciones orales de clonidina clorhidrato que no tenían como conservante sorbato potásico eran estables durante 90 días tanto en nevera, a temperatura ambiente y a 40°C, a diferencia de las que tenían conservante, que se degradaban a los 10 días en presencia de altas temperaturas.²²

Imagen 5: Balance beneficio riesgo en la utilización de conservantes en las formulaciones



En las siguientes tablas se resumen los principales conservantes antimicrobianos utilizados en formulación con las concentraciones más adecuadas para ejercer actividad conservante y el pH obtenido a esa concentración:

Tabla 2: Conservantes más utilizados en formulaciones líquidas orales y tópicos

CONSERVANTE	CONCENTRACION	pH	PROPIEDADES	OTROS
SORBATO POTASICO	0,1-0,2%	<6	Antifúngico, antibacteriano	Perdida de potencia con surfactantes no iónicos y plásticos.
NIPAGIN BASE (metilparaben)	0,015-0,2%	4-8	Actividad frente a hongos y levaduras. Menor frente a bacterias, y más frente a G+ que G-	Menos soluble en agua que la sal sódica. Se usa en combinación con otros parabenos para aumentar su sinergia.
NIPAGIN SODICO (metilparaben sodico)	0,015-0,2%	9,5-10,5	Actividad frente a hongos y levaduras. Menor frente a bacterias, y más frente a G+ que G-	Más soluble que la base (1:2), pero incrementa el pH. Se usa en combinación con otros parabenos para aumentar su sinergia.
NIPASOL BASE (propilparaben)		4-8	Actividad frente a hongos y levaduras. Menor frente a bacterias, y más frente a G+ que G-	Menos soluble en agua que la sal sódica. Se usa en combinación con otros parabenos para aumentar su sinergia.
NIPASOL SODICO (propilparaben sódico)		9,5-10,5	Actividad frente a hongos y levaduras. Menor frente a bacterias, y más frente a G+ que G-	Más soluble que la base (1:2), pero incrementa el pH. Se usa en combinación con otros parabenos para aumentar su sinergia.

En el caso de los parabenos, se suelen emplear en combinación por su efecto sinérgico. Presentan buena estabilidad entre pH 4 y 8, aunque poseen mayor actividad a pH ácido ya que la forma activa es la protonada (tenerlo en cuenta sobretodo con las sales sódicas). La mezcla de un Nipagin y un Nipasol es sinérgica. En emulsiones, a veces se incorpora el Nipagin en la fase acuosa y el Nipasol en la oleosa, o bien Nipagin y Nipasol en la fase oleosa y sus sales sódicas en la acuosa.

Tabla 3: Conservantes más utilizados en formulaciones parenterales

CONSERVANTE	CONCENTRACIÓN	PH ESTABILIDAD
CLORURO Y BROMURO DE BENZALCONIO	0,01-0,025%	4-10
ETANOL	15-20 %	
PARABENOS	0,01-0,4 %	3 - 9,5

4.7. VALIDACIÓN GALÉNICA. ASIGNACIÓN DE PERIODOS DE VALIDEZ

La validación galénica se refiere a la realización de estudios de estabilidad de la forma farmacéutica de la preparación final y de los productos intermedios en base a los ensayos descritos en la farmacopea de cada preparación durante su diseño y preparación para asegurar la calidad del producto final durante todo el periodo de validez, en su acondicionamiento y cumpliendo las indicaciones de conservación.

En la Guía de Buenas prácticas de preparación de medicamentos en los Servicios de Farmacia hospitalaria (GBPP) en el anexo 4 sobre “Recomendaciones específicas para preparaciones no estériles”, se describen los estudios necesarios para llevar a cabo la validación galénica correspondiente según forma farmacéutica:²³

- Soluciones: ausencia de partículas, limpidez y ausencia de precipitados durante el periodo de validez asignado.
- Suspensiones: 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.

En la GBPP, se definen matrices de riesgo tanto para la elaboración de estériles como de no estériles con el fin de hacer una evaluación aproximada de los riesgos asociados con el fin de determinar el nivel del sistema de calidad que debe aplicarse. Los criterios de decisión se agrupan en 6 categorías:²³

1. El proceso de preparación.
2. La vía de administración de la preparación.
3. El perfil de seguridad del medicamento.
4. La cantidad de unidades preparadas.
5. La distribución de la preparación.
6. La vulnerabilidad del preparado

Para las preparaciones no estériles, según el nivel de riesgo la GBPP establece la necesidad de realizar una validación galénica de la preparación y la zona de elaboración. Además la GBPP establece el periodo de validez teórico según forma farmacéutica y contenido en agua cuando no disponemos de datos de estabilidad físico-química:

- Preparaciones no acuosas (cápsulas, comprimidos, supositorios...): hasta el 25% de la caducidad original, máximo 6 meses.
- Preparaciones acuosas por vía oral (soluciones, suspensiones...): 14 días a temperatura entre 2 y 8 °C
- Preparaciones acuosas por vía No oral (cremas, soluciones tópicas...): La duración del tratamiento, máximo 30 días.

En aquellos casos en los que un servicio de farmacia asigne plazos de validez superiores a los establecidos, deberá realizar un control de calidad galénico y de estabilidad y estar convenientemente documentadas.

Las preparaciones solo pueden almacenarse a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente si no está contraindicada esa posibilidad.

Las preparaciones de riesgo alto deben someterse a un doble chequeo antes de preparación.

Para las preparaciones estériles obtendremos los requisitos de conservación, zona de preparación y periodos de validez microbiológica, siempre y cuando la estabilidad físicoquímica de la preparación sea igual o superior al plazo de validez indicado.

Además, el grupo de Farmacotecnia de la SEFH ha considerado conveniente consensuar unos periodos de validez más específicos, teniendo como objetivos la unificación de criterios y la se-

guridad del paciente en el caso de las formulaciones no estériles orales líquidas. Para ello se han valorado los siguientes aspectos: vulnerabilidad de la preparación desde el punto de vista microbiológico y la presencia o ausencia de conservantes²⁴.

Tabla 4: Recomendaciones consenso del Grupo Farmacotecnia SEFH en relación al establecimiento del periodo de validez de las formas orales líquidas.²⁴

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	
<i>Sin estudios de estabilidad físico-química</i>	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). No se recomienda elaborar lotes
<i>Con estudios de estabilidad físico-química ≥ 30 días y sin conservantes</i>	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.
<i>Con estudios de estabilidad físico-química >30 días, con conservantes y sin estudios de estabilidad microbiológica</i>	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.
Para fórmulas individualizadas no es necesario realizar control microbiológico ajustándose a los cinco postulados iniciales a) b) c) d) e)	
<i>Para la elaboración de lotes (cantidades para más de 25 pacientes) apartados b) c) d) y e)</i>	f) Cuando validemos el método de preparación de una nueva fórmula, incorporar ensayo de carga microbiana para formas orales de la Farmacopea.
Plazo de validez / fecha máxima de utilización de preparaciones acuosas orales líquidas con conservación solo a Tª ambiente (no > 25°C)	
<i>Con estudios de estabilidad físico-química ≥ 30 días y sin conservantes</i>	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.
<i>Con estudios de estabilidad físico-química >30 días, con conservantes y sin estudios de estabilidad microbiológica.</i>	i) Máximo 30 días envase abierto o cerrado j) En ambiente controlado: máximo 90 días en envase cerrado, abierto máximo 30 días.
Para fórmulas individualizadas no es necesario realizar control microbiológico ajustándose a los cuatro postulados iniciales g) h) i) y j)	
<i>Para la elaboración de lotes (cantidades para más de 25 pacientes) con estudios de estabilidad físicoquímica >30 días, con conservantes y sin estudios de estabilidad microbiológica</i>	k) Cuando validemos el método de preparación de una nueva fórmula, incorporar ensayo de carga microbiana para formas orales de la Farmacopea

CASO PRÁCTICO: *Formulación en situación de desabastecimiento de un medicamento estéril²⁵*

Ante el desabastecimiento del medicamento Colircusi Fluotest, nos debemos plantear las siguientes preguntas:

1º) ¿DISPONEMOS DE ALTERNATIVAS COMERCIALIZADAS?

En primer lugar, buscamos alternativas comercializadas en base a la composición del medicamento comercial. El único colirio comercializado en España en la fecha del desabastecimiento que contiene Fluoresceína junto con anestésico (Oxibuprocaína), es Colircusi Fluotest®. Tampoco existe ningún colirio comercializado que contenga solo Oxibuprocaína. Por lo que recurriremos a buscar las materias primas para poder formularlo.

2º) MATERIA PRIMA VERSUS MEDICAMENTO COMERCIAL.

Si buscamos en Ruesa (<https://labofar.aemps.es/labofar/registro/ruesa/consulta.do#nav-no>), localizamos un proveedor de la materia prima Fluoresceína, pero ningún proveedor autorizado de la materia prima oxibuprocaína.

3º) ¿PODEMOS FORMULARLO? BÚSQUEDA DE BIBLIOGRAFÍA.

Al no encontrar proveedor de materia prima para uno de los principios activos del medicamento comercial, vamos a buscar en la bibliografía si existe experiencia con otro anestésico similar por vía oftálmica junto con fluoresceína, encontrando que hay amplia experiencia de tetracaína en colirio. Por tanto, en la fórmula que vamos a proponer como alternativa al desabastecimiento vamos a sustituir oxibuprocaína por tetracaína.

Por otro lado, no localizamos datos de estabilidad de ninguna fórmula de Fluoresceína con anestésico. Así que vamos a intentar replicar el resto de componentes del colircusi Fluotest, teniendo en cuenta que al no disponer de bibliografía tendremos que hacer una validación galénica y aplicar una matriz de riesgos para la elaboración de estériles.

4º) VALIDACIÓN GALÉNICA.

Las materias primas no estériles, se disuelven en 10 ml de agua cada una y posteriormente se llevan a 30 ml de Oculotect® para obtener una concentración similar al medicamento de partida (Fluoresceína 0.25% + tetracaína 0.5%. Posteriormente se someten a un proceso de doble filtración esterilizante y se envasan en frascos de colirio de Polietileno de alta densidad, conservados en nevera, al igual que el medicamento comercial que se intenta replicar.

Para la validación galénica mediremos pH, osmolaridad, limpidez y valoraremos la contaminación microbiológica mediante inoculación directa en Tioglicolato, durante los días 0, 7, 14 y 28.

	SEMANA 0	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 4
pH	7,1	6,95	6,98	7,02
Osmolaridad	205	201	202	204
Microbiología	Estéril	Estéril	Estéril	Estéril
Limpidez	Aceptada	Aceptada	Aceptada	Aceptada

5º) ESTABLECIMIENTO PERIODO DE VALIDEZ: MATRIZ DE EVALUACIÓN DE RIESGOS DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

Tras ser correcta la validación galénica llevada a cabo, estableceremos el periodo de validez en base a la matriz de riesgos de elaboración de estériles de la Guía de Buenas prácticas de medicamentos en los Servicios de farmacia hospitalaria.

Se trata de una preparación de riesgo alto al partir de materias primas no estériles. Por lo que, según este nivel de riesgo, se debe preparar en Servicio de Farmacia en cabina de flujo laminar situada en entorno controlado, asignando un periodo de validez de 24 horas a temperatura ambiente o 3 días en frigorífico (2 °C – 8°C).

Aunque por la validación galénica los resultados parecen apoyar la estabilidad físicoquímica de la fórmula a 28 días, debe ser confirmado con estudios por HPLC, y aunque dichos estudios confirmasen dicha estabilidad físicoquímica **no podría asumirse la misma como periodo de validez si no es acompañada de estudios de estabilidad microbiológicos.**

CASO PRÁCTICO: Formulación en paciente con enfermedad rara o minoritaria.

Paciente neonatal de 6 días de vida que ingresa en uvi neonatal por episodios recidivantes de hipoglucemia con concentraciones elevadas de insulina asociados a valores disminuidos de β -

OH-butirato y en ausencia de metabolopatías y déficit hormonal. La determinación de amonio en ausencia de hepatopatía hizo sospechar la variante de hiperinsulinismo congénito debida a una alteración genética de la GDH.

El hiperinsulinismo congénito aislado, una enfermedad endocrina poco prevalente, es la causa más frecuente de hipoglucemia grave y persistente durante el período neonatal y la primera infancia y se caracteriza por una secreción excesiva o incontrolada de insulina (inapropiada para el nivel de glucemia) y por episodios recurrentes de hipoglucemia profunda requiriendo un tratamiento rápido e intensivo para prevenir secuelas neurológicas.

El protocolo de tratamiento incluye aportes de glucosa intravenosa asociada a alimentación frecuente y nutrición enteral a débito continuo nocturna, junto con diazóxido, en dosis inicial de 5 mg/kg/día y máxima de 25 mg/kg/día, dividido en 3-4 dosis por vía oral; la dosis se debe modificar según la respuesta de la glucemia.

El paciente pesa 4 kg, nos solicitan Diazóxido 20 mg/día (7 mg cada 8 h) vía oral, que puede irse incrementando en función de la glucemia hasta 30 mg/8 h).

1º) MATERIA PRIMA VERSUS MEDICAMENTO COMERCIAL.

Si consultamos el registro Ruesa de proveedores de sustancias activas, diazóxido no está disponible en ningún proveedor, por lo que deberemos recurrir al medicamento comercial, que en este caso es además medicamento extranjero.

2º) ¿DISPONEMOS DE ALTERNATIVAS COMERCIALIZADAS?

Diazóxido no está comercializado en España, y solo se puede acceder a este fármaco a través de la aplicación de medicamentos en situaciones especiales, estando disponible en forma de cápsulas (25 mg, 100 mg). En algunas ocasiones también está disponible como medicación extranjera la suspensión oral, siendo la composición (50 mg/ml): etanol (7,25%), sorbitol, propilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, conservantes (parabenos, benzoato sódico) y saborizantes.

3º) ¿PODEMOS USAR LA ALTERNATIVA COMERCIAL EN NUESTRO PACIENTE?

Las cápsulas que podemos importar a través de medicamentos extranjeros podemos utilizarlas como material de partida para la obtención del principio activo. Contienen lactosa como excipiente. Desde el punto de vista de la peligrosidad no requiere ninguna condición especial para su manipulación, y al tratarse de forma sólida podremos abrirlas y utilizar el contenido para la obtención del principio activo.

En ocasiones está disponible la suspensión oral como medicamento extranjero, pero no tiene una concentración y unos excipientes adecuados al tratarse de un paciente neonatal.

4º) ¿PODEMOS FORMULARLO? BÚSQUEDA DE BIBLIOGRAFÍA.

En la búsqueda bibliográfica que sustente una formulación de diazóxido encontramos lo siguiente:

- *Alberta Health Services, Pharmacy compounding manual, dic 2013: para una concentración de 5 mg/ml (100 ml de suspensión), y 7 días de periodo de validez:*
- *Diazóxido caps 500 mg*

- Metilcelulosa 1500 400 mg
- Solución de parabenos
- Etanol 6,7 ml
- Glicerina 40 ml
- Agua c.s.p. 100 ml
- Friciu et al. *Stability of Diazoxide in Extemporaneously Compounded Oral Suspensions. PLoS One.* 2016; 11(10): e0164577. Formulan a 10 mg/ml con excipientes complejos (Oramix, Oramix SF). Demuestran al menos una estabilidad de 90 días a temperatura ambiente y nevera, con una composición muy similar al comercial de extranjeros (agua, sacarosa, glicerina, sorbitol, saborizantes, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, goma xantan, carragenanos, tampón citrato y conservantes (sorbato potásico y parabenos)). Aparece un precipitado a los 7 días de la preparación que resuspende fácilmente. El tampón citrato mantiene el pH de la suspensión en torno a 4.5 durante el periodo de estudio.

Ambas referencias nos dan idea de que necesitaremos como mínimo agentes suspensores (metilcelulosa, carboximetilcelulosa) ya que es insoluble en agua y muy poco soluble en etanol, y agentes humectantes (glicerina); aún así, obtendremos una suspensión poco estable, aunque resuspende fácilmente. También conviene añadir un regulador de pH y podemos valorar la utilización de conservantes. Conviene también envasarlo en frasco topacio ya que la suspensión es sensible a la luz.

5º) ¿QUÉ EXCIPIENTES SON LOS MÁS ADECUADOS?

Se trata de un paciente neonatal, donde los excipientes complejos no serían de elección, ni tampoco los edulcorantes/saborizantes. Sin embargo, todo parece indicar que se trata de una formulación poco palatable. La corta caducidad podría tratar de incrementarse con la adición de conservantes, aunque tampoco es lo ideal en pacientes neonatales.

6º) NECESIDAD DE CONSERVANTES.

La suspensión comercializada en extranjeros contiene benzoato sódico, parabenos y etanol. Ni benzoatos ni etanol son de elección en neonatos. Los parabenos podrían ser una opción, aunque es preferible evitarlos en la medida de lo posible en neonatos.

7º) VALIDACIÓN GALÉNICA. PERIODO DE VALIDEZ.

Puesto que la consulta trata de un paciente neonatal, donde los excipientes complejos no serían de elección, ni tampoco los edulcorantes/saborizantes, podemos tener 2 opciones:

- Elaboración fórmula magistral suspensión oral: partiendo de cápsulas a concentración 5 mg/ml, utilizando agentes suspensores (metilcelulosa, carboximetilcelulosa), y agentes humectantes (glicerina), añadiendo corrector de pH (ácido cítrico) para pH= 4-5, protegido de la luz. La corta estabilidad de la fórmula (7 días) hace que no sea necesaria la adición de conservantes. Llevaríamos a cabo una validación galénica obligatoria, y aunque según matriz de riesgos podríamos asumir una estabilidad de 14 días, los estudios publicados con excipientes sencillos no asignan más de 7 días, por lo que sería más prudente asignar un periodo de validez de 7 días.

- *Elaboración fórmula magistral cápsulas: mediante la redosificación de las cápsulas comerciales en cápsulas individualizadas de menor dosis, con el fin de vaciar las cápsulas en una pequeña cantidad de líquido (agua, leche) para administrar extemporáneamente. Esto evitaría la adición de excipientes poco recomendables en esta edad y aumentar el periodo de validez de la formulación (6 meses a temperatura ambiente).*

5 BIBLIOGRAFÍA

1. La formulación magistral en España: una opción de futuro. Noviembre 2010. Grupo de Trabajo de Formulación Magistral Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. [Consulta 1 Marzo 2023].
2. Castellano Copa P1, Mejuto Pérez del Molino B2. Desabastecimiento de medicamentos: un problema en constante crecimiento. Pharm Care Esp. 2020; 22(4): 207-223.
3. Plan de garantías de abastecimiento de medicamentos 2019-2022. Resumen ejecutivo 8 de mayo de 2019. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/problemasSuministro/docs/plan-garantias-abastecimiento-AEMPS-2019-2022.pdf?x74012>
4. Informe semestral sobre la situación de los problemas de suministro en España. Segundo semestre de 2018. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/problemasSuministro/informes-semestrales/docs/segundo-informe-semestral-problemas-suministro-2018.pdf?x97492>
5. Informe de la cumbre internacional sobre desabastecimiento de medicamentos, Toronto, Canadá 20-21 de junio de 2013. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.fip.org/file/1375>
6. Concierto entre la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid y el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid, por el que se fijan las condiciones para la colaboración de las oficinas de farmacia con el sistema sanitario de la Comunidad de Madrid, abril 2015.
7. Concierto entre el Servicio Murciano de Salud y el Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Región de Murcia, abril 2015.
8. LIBRO BLANCO DE LAS ENFERMEDADES RARAS EN ESPAÑA. ISBN: 987-84-09-02306-6
9. "Algunas reflexiones sobre el fraccionamiento de comprimidos". FARMACOTECNIA BOLETÍN INFORMATIVO Volumen 7. Nº 1 ENERO -ABRIL 2017. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_1_2017_final.pdf
10. "Elaboración de fórmulas orales líquidas a partir de especialidades inyectables como fuentes de principio activo". FARMACOTECNIA BOLETÍN INFORMATIVO Volumen 3. Nº 1 ENERO – ABRIL 2013. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.sefh.es/sefhpublicaciones/boletines-farmacotecnia/boletin-enero-abril-2013.pdf>
11. Beatriz Ramos-Martínez, José María Alonso-Herreros, Ana María Martín de Rosales-Cabrera: La importancia del control de calidad de las materias primas empleadas en formulación magistral Farm Hosp. vol.44 no.1 Toledo ene./feb. 2020 Epub 06-Jul-2020.
12. Dávila Pousa MC, Vázquez Blanco S, García Mayo ME, Castro Luaces S, Crespo Diz C. Algoritmo de decisión para la elaboración de antibióticos en solución extemporánea como alternativa al desabastecimiento comercial. Farm Hosp. 2014; Supl. 1:9-420 (pag 153) [Consulta 16 Mayo 2023]. Disponible en: <https://buscandolaformula.blogspot.com/2015/02/algoritmo-de-decision-para-la.html>

13. Proyecto formulación en pacientes con enfermedades raras. FARMACOTECNIA BOLETÍN INFORMATIVO Volumen 8. Nº 1 ENERO -ABRIL 2018. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: https://gruposedetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_Ene_2018_vC2.pdf
14. Formulario nacional 3ª edición. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/formulario-nacional/>
15. Excipientes en formulaciones líquidas orales. FARMACOTECNIA BOLETÍN INFORMATIVO Volumen 4. Nº 2 MAYO – AGOSTO 2015. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: https://gruposedetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_2_2015_.pdf
16. Cañete Ramírez C, García Palomo M, García-Palop B, Cabañas Poy MJ. Formulación Magistral y excipientes en pediatría. *El farmacéutico hospitales*. 2018; 213:22-8.
17. C. Cañete Ramírez, M. García Palomo. Atención farmacéutica en el paciente pediátrico con dieta cetogénica. *El Farmacéutico Hospitales*. 2020; 217: 40-45.
18. EL USO DE CONSERVANTES EN FORMULACIÓN De Anna Codina Verdaguer, Actualización magistral, Acofarma, septiembre 2018.
19. Hensel A, Leisenheimar S, Mullers S, Busker E, Wolf-Heuss E, Engel J. Transesterification Reactions of Parabens (Alkyl 4-Hydroxybenzoates) with Polyols in Aqueous Solution *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1995, 84(1) :115-118.
20. Ma M, DiLollo A, Mercuri R, Lee T, Bundang M, Kwong E. HPLC and LC-MS Studies of the Transesterification Reaction of Methylparaben with Twelve 3- to 6-Carbon Sugar Alcohols and Propylene Glycol and the Isomerization of the Reaction Products by Acyl Migration. *Journal of Chromatographic Science*;2002, 40:170-77.
21. Thompson MJ, Fell AF, Clark BJ, Robinso LM. LC studies on the potential interaction of paraben preservatives with sorbitol and glycerol . *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*.1993; 11(3):233-40.
22. V. Merino-Bohórquez, M. Delgado-Valverde, M. García-Palomo, M.C. Dávila Pousa, C. Cañete, M. Villaronga, B. Rodríguez-Marrodán, R. López-Rojas, M. Cameán-Fernández & The Pharmaceutical Technology Working Group and Pediatric Pharmacy Working Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) (2018): Physicochemical and microbiological stability of two news oral liquid formulations of clonidine hydrochloride for pediatric patients, *Pharmaceutical Development and Technology*, DOI: 10.1080/10837450.2018.151452.
23. Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Junio 2014. [Consulta 7 abril 2022] Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf
24. Período de validez y caducidad de formas farmacéuticas no estériles orales líquidas. FARMACOTECNIA BOLETÍN INFORMATIVO Volumen 4. Nº 1 ENERO – ABRIL 2015. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: https://gruposedetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_1_2015.pdf
25. Berisa Prado S, Trelles Campa A. Validación galénica de un colirio de fluoresceína 0.25% + tetracaína 0.5% para cubrir un desabastecimiento. 64º Congreso SEFH. Sevilla, 2019.



farmacotecnia

Grupo de trabajo Farmacotecnia de la sefh



**FUNDAMENTOS BÁSICOS PARA
LA PREPARACIÓN DE MEZCLAS
PARENTERALES Y
PREPARACIONES ESTÉRILES EN
UN SERVICIO DE FARMACIA
HOSPITALARIA**



Carmela Dávila Pousa

Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra



1	INTRODUCCIÓN
2	NORMATIVA VIGENTE Y RECOMENDACIONES DE REFERENCIA
3	DEFINICIONES Y TIPOS DE PREPARACIONES PARENTERALES
4	REQUISITOS DE LAS PREPARACIONES PARENTERALES
5	ESTERILIDAD
	5.1 Esterilización terminal
	5.2 Esterilización por filtración
	5.3 Preparación aséptica
6	ESTABILIDAD FÍSICO-QUÍMICA DE LAS PREPARACIONES ESTERILES/INYECTABLES
	6.1 Inestabilidad física
	6.2 Inestabilidad química
	6.3 Factores que influyen en la estabilidad
	6.3.1 Propias del producto /inherentes a los componentes
	6.3.2 pH
	6.3.3 Ambientales: Temperatura, luz y humedad
	6.3.4 Naturaleza y tipo de envase: Compatibilidad del envase
7	ESTABILIDAD MICROBIOLÓGICA Y NIVEL DE RIESGO
8	PERIODO DE VALIDEZ Y CADUCIDAD DE LAS PREPARACIONES ESTÉRILES ELABORADAS EN LOS SERVICIOS DE FARMACIA
9	LA FILTRACIÓN EN EL PROCESO DE ELABORACIÓN DE PREPARACIONES ESTÉRILES
10	RESUMEN FINAL
11	BIBLIOGRAFÍA

1 INTRODUCCIÓN

Si algo nos define desde nuestros orígenes como farmacéuticos es la elaboración de medicamentos, pero la preparación de mezclas intravenosas, aunque con un desarrollo desigual a las otras áreas, ha marcado la diferencia y ha puesto en valor la necesidad del farmacéutico de hospital como pieza clave en el soporte y tratamiento de la terapia hospitalaria de primera línea. De entre todas las áreas de conocimiento que abarca la farmacia hospitalaria, la elaboración de mezclas parenterales y preparaciones estériles es el área más crítica, técnica y específica de nuestra especialidad, por ser la que presenta mayor riesgo para el paciente de no cumplirse los estándares de calidad que exige la normativa vigente.

Inicialmente el término “mezcla intravenosa” representaba casi exclusivamente la elaboración de nutriciones parenterales y mezclas citotóxicas. En la actualidad su contenido se ha expandido de forma paralela a la aparición de nuevas terapias y nuevos medicamentos para su administración tanto a pacientes ingresados y críticos como a los hospitales de día y tratamientos domiciliarios. Aunque la vía intravenosa representa la gran mayoría de las preparaciones hospitalarias por vía parenteral, hoy se elaboran en los servicios de farmacia mezclas analgésicas por vía epidural, intratecal, dispositivos de perfusión continua subcutánea, pruebas de alergia estériles y pruebas diagnósticas, sin olvidar el campo de la oftalmología cada vez más demandante para los servicios de farmacia. Todas estas preparaciones forman parte de la cartera básica de servicios que elaboran las unidades de farmacotecnia y requieren y exigen una elaboración individualizada y centralizada en los servicios de farmacia para garantizar el máximo nivel de calidad y seguridad para el paciente.

Comprender los conceptos básicos de la elaboración de preparaciones estériles es imprescindible para desarrollar el conocimiento y las habilidades necesarias como parte de la capacitación requerida del personal. La administración de medicamentos por vía parenteral conlleva con frecuencia una manipulación previa que incluye su reconstitución o adición a una solución intravenosa, así como su acondicionamiento en el contenedor o envase más apropiado y la identificación individualizada para el paciente al que están destinados. Se debe garantizar no sólo las condiciones idóneas desde la preparación hasta la administración, sino el mantenimiento de las condiciones de estabilidad, compatibilidad y esterilidad.

La elaboración de preparaciones estériles especialmente las de administración parenteral conlleva una serie de riesgos para el paciente relacionados con el incumplimiento de la práctica estándar, el riesgo de errores y el riesgo de contaminación microbiana. Además, hay que tener en cuenta el riesgo de exposición ocupacional para el manipulador debido a la naturaleza y potencial de peligrosidad de ciertos medicamentos como los catalogados como peligrosos. Por todo ello los procedimientos de elaboración en los servicios de farmacia deben de realizarse de conformidad con un sistema apropiado de garantía de calidad aplicando la gestión de riesgos y para ello muchas asociaciones y organismos oficiales publican guías sobre buenas prácticas de preparación farmacéutica. En España la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria publicada en 2014 por el Ministerio de Sanidad es de obligada observación y nuestro referente para las unidades de farmacotecnia.

2 **NORMATIVA VIGENTE Y RECOMENDACIONES DE REFERENCIA**

El farmacéutico responsable de la elaboración de preparaciones estériles en el hospital debe de conocer y cumplir con la normativa legal en vigor y con las normas y procedimientos publicados tanto a nivel estatal como en la Unión Europea y por organismos internacionales que emiten directrices sobre la elaboración y control de medicamentos para uso humano. Debido a que las preparaciones estériles y más concretamente las destinadas para administración parenteral, son las que presentan mayor riesgo para el paciente, deben elaborarse siguiendo estándares de calidad muy estrictos que garanticen la esterilidad del producto final. La seguridad del paciente debe de ser el enfoque principal durante el proceso de preparación. Por otro lado, pueden existir riesgos para la salud del personal involucrado en la elaboración y manipulación al exponerse a ciertos tipos de agentes peligrosos por lo que además de las medidas establecidas para garantizar la seguridad del paciente, se deben incorporar medidas que proporcionen la protección necesaria y mayor seguridad del personal implicado.

En el Real Decreto 175/2001 se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. En ellas se describen las condiciones generales mínimas que deben reunir el personal, los locales, el utillaje, la documentación, las materias primas utilizadas y los materiales de acondicionamiento, la elaboración, el control de calidad y las condiciones de dispensación. Es decir, todos los aspectos que influyen directa o indirectamente en la calidad de las preparaciones que se realizan tanto en las oficinas de farmacia como en los servicios de farmacia hospitalaria. Aunque este RD sigue vigente y ha supuesto un cambio en la elaboración de preparaciones magistrales que hasta antes de su publicación tenían un marcado carácter artesanal o “según arte”, no contemplaba de forma específica la preparación de medicamentos estériles y mezclas parenterales elaboradas en los servicios de farmacia hospitalaria

Tampoco se reflejaban en la legislación las actividades que se venían desarrollando en las áreas de farmacotecnia de personalización de dosis e individualización posológica de presentaciones comerciales para administración parenteral que implican procesos de reconstitución, dilución, fraccionamiento y acondicionamiento para obtener medicamentos listos para administrar. Todas estas operaciones no estaban armonizadas. Este proceso de preparación de medicamentos exige personal capacitado e instalaciones adecuadas, así como las directrices que establezcan los criterios de calidad que tienen que cumplir todo el proceso de elaboración.

En el año 2011 el Consejo de Europa en su resolución CM/ResAP (2011) con el objetivo de armonizar la calidad en la preparación de medicamentos recomienda la elaboración de unas directrices prácticas sobre preparación de medicamentos, con el fin de evitar diferencias de calidad y seguridad entre las preparaciones de medicamentos realizadas en las farmacias y los medicamentos fabricados a escala industrial. Por lo que, en el año 2012, en su adaptación a la normativa española, se publica el Real Decreto Ley 16/2012 de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones, en cuyo artículo 7 se establece que los Servicios de Farmacia donde se lleven a cabo estas operaciones deben garantizar el cumplimiento de las guías técnicas de buena práctica. Esta norma constituye la primera iniciativa nacional a nivel legislativo para reconocer y amparar estas prácticas y conformar un marco legal de garantía de las mismas, que beneficie tanto a los pacientes como a los profesionales que desarrollan estas prácticas.

Así en el 2014 se publica en España la “Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria” para dotar a los servicios farmacéuticos hospitalarios de un conjunto de directrices de obligada observación a la hora de preparar y/o fraccionar medicamentos fabricados industrialmente para que sean utilizados por los pacientes atendidos en el entorno hospitalario. La guía tiene como objetivo final garantizar la seguridad del paciente en todo el proceso de elaboración además de aportar un marco de orientación metodológico a profesionales e instituciones. Su elaboración se basa varios documentos de referencia entre los que destacan las PIC/s para la preparación de medicamentos en centros sanitarios (PICs guide to good practices for the preparation of medicinal products in health care establishments), el capítulo 797 de la USP sobre preparaciones estériles y el capítulo 795 sobre preparaciones no estériles.

Además de la normativa y guía mencionada es importante destacar que todas las preparaciones elaboradas en los servicios de farmacia deben de cumplir con los requisitos que establece la farmacopea para las formas farmacéuticas correspondientes, incluidos los controles de calidad y las especificaciones para las materias primas y envases que contengan el producto final. En la tabla 1 se recogen las referencias de la normativa vigente y recomendaciones de referencia que debe conocer y aplicar el farmacéutico responsable de la elaboración de preparaciones estériles en un servicio de farmacia hospitalaria.

Tabla 1

- Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficiales (1)
- Real Farmacopea Española (2)
- European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) (3)
- Normas de correcta fabricación UE. Anexo I: fabricación de medicamentos estériles (4)
- Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria (GBPP) (5)
- USP General chapter <797> Pharmaceutical Compounding—Sterile Preparations (6)
- PIC/S Guide to Good Manufacturing Practices of preparation of medicinal products in healthcare establishments (PIC/S PE 010-4) (7)
- ASHP Guidelines on Quality Assurance for Pharmacy-Prepared Sterile Products (8)
- 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 (9)
- Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio. texto refundido de la Ley 29/2006, de 26 de julio de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (10)
- Normativa ISO 14644 en las salas blancas (11)
- Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. INSHT (12)

3

DEFINICIONES Y REQUISITOS DE LAS PREPARACIONES PARENTERALES

La Farmacopea europea ³ define a las preparaciones parenterales como preparaciones estériles destinadas a la administración por inyección, perfusión o implante en el cuerpo humano o animal y se pueden distinguir varios tipos:

- **Preparaciones inyectables:** Las preparaciones inyectables son disoluciones, emulsiones o suspensiones estériles, que se preparan disolviendo, emulsionando o suspendiendo la (s) sustancia (s) activa (s) y cualquier excipiente añadido en agua, en un líquido no acuoso adecuado, que puede no ser estéril cuando esté justificado, o en una mezcla de estos

vehículos. Las soluciones inyectables, examinadas en condiciones adecuadas de visibilidad, son claras y prácticamente libres de partículas. Las emulsiones inyectables no muestran signos de separación de fases. Las suspensiones inyectables pueden mostrar un sedimento que se dispersa fácilmente al agitarlo para dar una suspensión que permanece lo suficientemente estable como para permitir la extracción de la dosis correcta.

- **Preparaciones para perfusión:** Las preparaciones para perfusión son disoluciones o emulsiones acuosas estériles con agua como fase continua. Por lo general, se hacen isotónicos con respecto a la sangre. Están destinados principalmente a la administración en grandes volúmenes. Las preparaciones para perfusión no contienen ningún conservante antimicrobiano añadido. Cuando son examinadas en condiciones adecuadas de visibilidad, son claras y prácticamente libres de partículas. Las emulsiones para perfusión no muestran signos de separación de fases.
- **Concentrados para preparaciones inyectables o para perfusión:** Los concentrados para preparaciones inyectables o para perfusión son disoluciones estériles destinadas a la inyección o perfusión después de su dilución. Se diluyen hasta un volumen indicado con un líquido especificado antes de la administración. Después de la dilución, cumplen con los requisitos para preparaciones inyectables o las preparaciones para perfusión.
- **Polvos para preparaciones inyectables o para perfusión:** Los polvos para preparaciones inyectables o para perfusión son sustancias sólidas y estériles distribuidas en sus envases finales y que, cuando se agitan con el volumen prescrito de un líquido estéril especificado, forman rápidamente disoluciones transparentes y prácticamente libres de partículas o suspensiones uniformes. Después de la disolución o dispersión, cumplen los requisitos para preparaciones inyectables o para perfusión. Los productos liofilizados para administración parenteral se clasifican en esta categoría.
- **Geles inyectables:** Los geles inyectables son geles estériles con una viscosidad adecuada para garantizar una liberación modificada de la sustancia activa en el lugar de la inyección.
- **Implantes:** Los implantes son preparaciones sólidas y estériles, de un tamaño y forma adecuados para la implantación parenteral y la liberación de la sustancia activa durante un período prolongado de tiempo. Cada dosis se suministra en un envase estéril.

4

REQUISITOS DE LAS PREPARACIONES PARENTERALES

Las preparaciones parenterales deben de cumplir con unos requisitos específicos y deben estar adaptados en la medida de lo posible a las condiciones fisiológicas de la sangre y los tejidos para favorecer la tolerancia del fármaco por el organismo. Así, dependiendo de la preparación parenteral de la que hablemos, estas deben de cumplir con los siguientes requisitos según establecen las Farmacopeas Española y Europea ^{2,3}.

- **Limpidez**

Es la ausencia de partículas en suspensión detectables por control óptico de los preparados inyectables tipo solución. La contaminación por partículas consiste en partículas extrañas móviles no disueltas, además de burbujas de gas, presentes involuntariamente en las soluciones.

Las soluciones para perfusión o las soluciones inyectables deben satisfacer el ensayo de contaminación por partículas subvisibles que establece la farmacopea E y EU (2.9.19). Las preparaciones radiofarmacéuticas están exentas de estos requisitos y los preparados para los que la etiqueta indique que el producto se va a utilizar con un filtro final, siempre que se haya demostrado que el filtro permite obtener una disolución que satisface el ensayo.

- **Esterilidad y apirogenicidad**

Las preparaciones parenterales se elaboran mediante algún procedimiento que asegure la ausencia de microorganismos y que evite en la medida de lo posible la presencia de agentes contaminantes y pirógenos y el crecimiento de microorganismos.

Las preparaciones parenterales deben de satisfacer el ensayo de esterilidad (2.6.1) de la farmacopea europea, el ensayo de Endotoxinas bacterianas (2.6.14) o cuando esté justificado y autorizado, el ensayo de pirógenos (2.6.8).

- **Neutralidad e isotonicidad**

Además, es importante tener en cuenta la neutralidad y la isotonicidad.

El pH condiciona la tolerancia biológica de la preparación, la estabilidad y la actividad del principio activo. El pH de la sangre, la linfa y del líquido cefalorraquídeo está comprendido entre 7,35 y 7,4. Aunque se pueden tolerar pH alejados del fisiológico debido a la capacidad tampón de la sangre y tejidos, se pueden producir efectos adversos no deseados como dolor, inflamación y lesiones en los tejidos.

Las preparaciones inyectables deben poseer, en la medida de lo posible, la misma presión osmótica que los fluidos tisulares. Para las soluciones intravenosas es fundamental una presión osmótica próxima a la del plasma sanguíneo. La solución de cloruro sódico al 0,9% p/v, o suero fisiológico, tiene una presión osmótica similar al plasma sanguíneo. Este tipo de soluciones con igual presión osmótica que el plasma sanguíneo son soluciones isotónicas.

Las preparaciones parenterales pueden requerir el uso de excipientes para facilitar la estabilidad físico-química, aumentar la solubilidad, hacer que la preparación sea isotónica con respecto a la sangre, prevenir el deterioro de los principios activos o para proporcionar propiedades antimicrobianas adecuadas entre las funciones principales. Los excipientes no deben afectar adversamente la acción del fármaco en las concentraciones utilizadas, ni causar toxicidad o irritación local indebida.

Respecto a su producción, las preparaciones parenterales se preparan utilizando materiales y métodos diseñados para asegurar la esterilidad y evitar la introducción de contaminantes y el crecimiento de microorganismos.

El vehículo y disolvente principal en las preparaciones parenterales es el agua y debe de cumplir los requisitos de agua para preparaciones inyectables a granel señalados en la monografía correspondiente de la farmacopea (0169). El agua esterilizada para preparaciones inyectables está libre de cualquier sustancia añadida. Examinada en condiciones adecuadas de visibilidad, es transparente e incolora. Estará distribuida en recipientes adecuados, cerrados y esterilizados por calor en condiciones que aseguren que el producto sigue cumpliendo la prueba de endotoxinas bacterianas. Cada recipiente contendrá una cantidad suficiente de agua para inyectables para permitir la extracción del volumen nominal^{3,14}.

Los envases que se utilizan como acondicionamiento primario deben cumplir con los requisitos de materiales utilizados para la fabricación de envases y contenedores que establece la farmacopea europea (3.1 y 3.2). Los envases son recipientes de vidrio (3.2.1), plástico (3.2.2, 3.2.2.1 y 3.2.9) y jeringas precargadas. La estanqueidad del recipiente se garantiza mediante medios adecuados. Los cierres garantizan un buen sellado, evitan el acceso de microorganismos y otros contaminantes y, por lo general, permiten la extracción de una parte o la totalidad del contenido sin retirar el cierre. Los materiales plásticos o elastómeros (3.2.9) utilizados para fabricar los cierres son lo suficientemente firmes y elásticos para permitir el paso de una aguja con el menor desprendimiento posible de partículas. Los cierres para envases multidosis son lo suficientemente elásticos para asegurar que la punción se vuelva a sellar cuando se retira la aguja.

Los envases para preparaciones parenterales se fabrican en la medida de lo posible con materiales lo suficientemente transparentes para permitir la inspección visual del contenido, excepto para implantes y en otros casos justificados y autorizados. Los envases serán estériles, herméticos y a prueba de manipulaciones.

El farmacéutico de hospital como responsable directo de todo el proceso de la elaboración de preparaciones estériles, además de conocer y aplicar la legislación actual y las normas y guías de correcta fabricación, debe tener un profundo conocimiento de todos los factores implicados en la estabilidad físico-química y microbiológica de los medicamentos, del proceso aséptico y técnicas de esterilización, la compatibilidad con los diferentes tipos de envases y vehículos, las condiciones de almacenamiento, así como de los controles de calidad a realizar tanto al producto final como de todos los procedimientos implicados. Todos estos conocimientos y requisitos son imprescindibles para poder garantizar la eficacia y seguridad de la preparación estéril que vamos a elaborar.

5 ESTERILIDAD

La esterilidad es la ausencia de microorganismos viables y es un atributo de calidad fundamental para todas las sustancias, productos y envases estériles. La esterilidad de un producto no se puede garantizar por la realización de ensayos; se tiene que asegurar mediante el uso de un proceso de preparación adecuadamente diseñado, validado y controlado. La preparación estéril de medicamentos en los servicios de Farmacia hospitalaria en su mayor parte se realiza por manipulación, dilución, mezclado o fraccionamiento a partir de medicamentos ya estériles, en envases finales y de acondicionamiento como jeringas, bolsas de perfusión, sueros y viales de vidrio previamente esterilizados. La mayoría de las elaboraciones en los servicios de Farmacia se realizan de forma aséptica, con un procedimiento de transferencia con técnica cerrada en la que los componentes de partida son medicamentos en formas farmacéuticas cerradas, como sueros, viales y dispositivos que son cerrados y en el procedimiento o manipulación no se exponen de forma significativa al exterior. En estos casos no se necesitaría una esterilización final del preparado.

Sería necesario aplicar un proceso de esterilización en el caso de preparación magistral de medicamentos estériles a partir de principios activos no estériles o si se realiza la preparación con técnica de transferencia abierta (aquella que se realiza con exposición del medicamento, suero

o preparado al ambiente exterior ya que se realiza en envases como frascos abiertos). Se recomienda que la elección del envase permita la aplicación de la esterilización óptima.

La esterilidad se logra controlando varios factores como:

- Personal cualificado convenientemente formado
- Locales adecuados
- La carga biológica
- Equipo de producción adecuado, diseñado para su fácil limpieza y esterilización
- Procedimiento de esterilización
- Precauciones adecuadas para minimizar la carga microbiana previa a la esterilización
- Integridad del sistema de cierre del envase
- En el caso de procesamiento aséptico, el uso de una técnica aséptica satisfactoria
- Procedimientos validados para todas las etapas críticas de producción
- Control ambiental y análisis durante la fabricación.

Las precauciones necesarias para minimizar la carga microbiana antes de la esterilización incluyen el uso de componentes con un nivel suficientemente bajo de contaminación microbiana. Para los ingredientes que previsiblemente puedan estar contaminados a causa de su origen, naturaleza o método de preparación, pueden ser aconsejables el control microbiológico y el establecimiento de límites de acción adecuados.

La farmacopea española y europea (5.1.1) describe los métodos que se aplican principalmente a la inactivación o eliminación de bacterias, levaduras y mohos y endotoxinas bacterianas y que se describen a continuación en los apartados 5.1 al 5.3 de este capítulo.

5.1. ESTERILIZACIÓN TERMINAL

- Por vapor a ≥ 121 ° C durante 15 min
- Calor seco a ≥ 160 ° C durante ≥ 2 h
- Radiación ionizante terminal de 25 kGy
- Esterilización con gas: Generalmente, la esterilización con gas solo es aceptable si no es posible ningún otro método de esterilización. La esterilización por gas proporciona la esterilización de la superficie de los materiales. Se emplea principalmente para esterilizar materiales y equipos de embalaje. Para asegurar una esterilidad adecuada, es esencial una penetración suficiente del gas y la humedad. Esto debe ir seguido de un proceso de purga para asegurar que cualquier residuo de gas o subproductos de transformación relacionados esté por debajo de concentraciones que podrían dar lugar a efectos tóxicos durante el uso del producto terminado. Debe demostrarse la eficacia del proceso de purga. La esterilización con gas de compuestos porosos, como polvos secos, no es aceptable a menos que otros métodos de esterilización no sean viables y su uso esté científicamente justificado.

5.2. ESTERILIZACIÓN POR FILTRACIÓN

Ciertos principios activos y productos que no pueden someterse a esterilización terminal se pueden esterilizar por filtración, utilizando un tipo de filtro cuya eficacia se haya demostrado satisfactoria mediante una prueba de virulencia microbiana con un microorganismo de ensayo adecuado. Puede ser conveniente una suspensión de *Pseudomonas* diminuta. Las disoluciones se pasan a través de una membrana capaz de retener las bacterias, de un tamaño nominal de poro igual o inferior a 0,22 μm o cualquier otro tipo de filtro que posea propiedades equivalentes de retención de las bacterias ².

5.3. PREPARACIÓN ASÉPTICA

El procesamiento aséptico no se considera un proceso de esterilización, pero se refiere al uso de tecnologías para procesar componentes estériles que evitan la adición de contaminantes microbiológicos ¹⁵.

El objetivo del tratamiento aséptico es mantener la esterilidad de un producto que se obtiene a partir de componentes previamente esterilizados por uno de los métodos mencionados anteriormente. Esto se consigue trabajando en condiciones e instalaciones diseñadas para evitar la contaminación microbiana, prestando especial atención al ambiente, personal, superficies críticas y período máximo de conservación del producto antes de introducirlo en el envase final.

En la preparación aséptica cobra una especial relevancia la formación del personal, el cual debe desarrollar técnicas de trabajo destinadas a minimizar el riesgo de contaminación cruzada y contaminación microbiana y evitar errores de medicación. Entre las técnicas se incluyen todas las actividades relacionadas con la finalización de la preparación estéril como:

- Realización de la higiene de manos y antebrazos
- Vestimenta del personal
- Desinfección e introducción de productos y equipos en la sala limpia
- Uso de técnicas asépticas
- Verificación, etiquetado y envasado de preparados estériles finales

La validación del proceso incluye controles apropiados en todos los puntos indicados anteriormente y controles en el proceso que se efectúan regularmente por medio de ensayos de simulación, usando medios de cultivo microbiano que se incuban y examinan a continuación para observar la contaminación microbiana (ensayos de llenado con medios). Además, una muestra adecuada de cada lote de cualquier producto, que se esteriliza por filtración o por tratamiento aséptico, se somete a un ensayo de esterilidad (2.6.1) antes de la liberación del lote ².

6

ESTABILIDAD FÍSICO-QUÍMICA DE LAS PREPARACIONES ESTÉRILES/INYECTABLES

La estabilidad de las preparaciones farmacéuticas es un aspecto crucial dado que la seguridad y la eficacia de un tratamiento pueden verse afectadas por problemas de estabilidad.

El farmacéutico responsable del área de farmacotecnia debe asegurar que las preparaciones que se elaboran en el servicio de farmacia permanezcan estables y, por lo tanto, conserven

todas sus propiedades durante el período de almacenamiento y hasta el momento en que se administran al paciente.

La estabilidad se define como la capacidad de un medicamento para conservar sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas y biofarmacéuticas originales a lo largo de su período de conservación y uso dentro de las especificaciones de calidad existentes.

Para que una preparación estéril sea estable tiene que existir ^{18,19,20}:

- **Estabilidad física:** la preparación debe de mantener las propiedades físicas originales como color, limpidez, transparencia etc.
- **Estabilidad química:** la concentración del fármaco debe de mantenerse dentro de los límites aceptados. La degradación del fármaco conlleva a una pérdida de eficacia terapéutica y en algunos casos a la formación de productos de degradación que pueden presentar un riesgo para el paciente. Se recomienda que el límite de estabilidad no sea inferior a T95 (tiempo estimado al cual queda como remanente un 95% del principio activo), especialmente en el caso de fármacos anticancerosos con bajo índice terapéutico, vías de administración específicas: intratecal, ocular, intravenosa o intraarterial ²⁰.
- **Estabilidad microbiológica:** la preparación debe de ser estéril durante todo el período de validez, además las preparaciones parenterales serán también apirógenas.

La inestabilidad microbiológica en una preparación implica que se han desarrollado microorganismo en su interior durante su vida útil. Esto puede ser el resultado de una contaminación accidental inicial no detectada o de una contaminación durante el almacenamiento, lo que generalmente indica que la integridad del envase se ha visto comprometida. Algunos parámetros pueden afectar la integridad del envase de la preparación, haciéndola permeable a los microorganismos (condiciones de temperatura, luz, humedad o inestabilidad fisicoquímica de la preparación) ¹⁸.

Además, en toda preparación o medicamento se debe mantener el efecto terapéutico y no producirse ningún aumento significativo de la toxicidad.

En este apartado trataremos los conceptos y aspectos más importantes relacionados con la estabilidad físico-química y microbiológica de las preparaciones estériles y más concretamente de las preparaciones parenterales.

6.1. INESTABILIDAD FÍSICA

Cualquier cambio en el aspecto de la preparación puede modificar las características del medicamento provocando inestabilidad física. Entre las manifestaciones más frecuentes y que se detectan visualmente encontramos:

- Precipitación
- Cambio de color
- Formación de gas
- Formación de espuma
- Turbidez
- Nebulización

La precipitación de una solución es la causa de incompatibilidad más frecuente y posiblemente la más peligrosa a la hora de elaborar una mezcla intravenosa por el riesgo de provocar trombos cuyas consecuencias clínicas más graves pueden provocar la muerte por embolia. Ocurre cuando la concentración del fármaco es mayor que su constante de solubilidad.

Además, la precipitación de un medicamento o excipiente puede ocurrir en cualquier momento, y no solo debido a problemas de saturación en el vehículo utilizado. La precipitación no es necesariamente inmediata y sus parámetros cinéticos dependen de varios factores. Así, las moléculas con poca solubilidad en agua a menudo se solubilizan usando cosolventes (como etanol, propilenglicol o diferentes polietilenglicoles). La dilución de lo que fue una solución inicialmente optimizada puede dar lugar a precipitación. En el caso de ácidos o bases débiles, la solubilidad del principio activo depende directamente del pH de la solución. Para estabilizar el pH, la presencia de tampones suele ser esencial. En consecuencia, cualquier cambio en su dilución o exceso de su capacidad amortiguadora puede causar directamente precipitación.

En el caso de preparaciones por vía parenteral se debe seguir rigurosamente las recomendaciones del laboratorio fabricante sobre el diluyente y la concentración del fármaco tanto en la reconstitución como en la dilución final para su administración, con el objetivo de evitar la precipitación del medicamento. En algunas ocasiones nos encontramos con que el cambio de color no es sinónimo de inestabilidad pero esta información también está incluida en la ficha técnica del medicamento y refleja los cambios de color aceptados.

La formación de espuma puede ser frecuente en preparaciones de naturaleza proteica. Cuando se reconstituye un fármaco para administración intravenosa se recomienda rotar o girar los viales y no agitarlos, esto reducirá el atrapamiento de burbujas de aire y la formación de espuma^{18,21}.

6.2. INESTABILIDAD QUÍMICA

La inestabilidad química de una preparación estéril se ve comprometida como consecuencia de las reacciones que surgen entre sus componentes, este tipo de incompatibilidades usualmente incluyen degradación de fármacos de manera irreversible, que llevan asociados pérdida de actividad y/o formación de productos tóxicos. Estas reacciones pueden no ser visibles, lo que conlleva en algunas ocasiones a aceptar preparaciones que no tienen cambios físicos aparentes como soluciones estables desde el punto de vista químico.

Las reacciones de degradación química más frecuentes son:

- **Hidrólisis**

Este proceso es catalizado por hidrogeniones (catálisis ácida), hidroxilos (catálisis básica) u otras especies ácidas o básicas presentes en los sistemas reguladores. La acidez o basicidad de una solución puede provocar una degradación significativa del principio activo. Los principios activos susceptibles de sufrir hidrólisis son aquellos que tienen en su estructura grupos éster (atropina), amida (barbitúricos) y grupos lactama (ácido L-áscorbico). Esto puede evitarse ajustando la preparación al pH óptimo de estabilidad^{18,21}.

- **Oxidación**

La oxidación es el proceso de pérdida de electrones por parte de la molécula. La mayoría de los medicamentos se emplean en su forma reducida por lo que son susceptibles de sufrir pro-

cesos de oxidación en presencia del oxígeno del aire ambiental. Este tipo de reacciones suelen estar catalizadas por la luz, metales pesados y temperaturas elevadas.

Dependiendo de la estructura molecular del ingrediente activo, este fenómeno puede verse claramente amplificado por el pH del medio, debido al hecho de que el potencial de oxidación-reducción de muchas reacciones depende del pH.

La oxidación a menudo se evita reemplazando el aire con un gas inerte (generalmente nitrógeno) durante el llenado, utilizando envases opacos, conservación a temperaturas inferiores a 25°C, evitar el contacto con metales pesados, el ajuste del pH y la estabilización con el uso de un tampón o mediante la adición de un agente quelante como EDTA. Los antioxidantes como el ácido ascórbico y el ácido cítrico, siempre que no creen otros problemas de degradación o toxicidad, también pueden ser una solución sencilla y práctica ^{18,21}.

- **Fotólisis**

La luz del día o, más específicamente, los rayos ultravioleta, pueden actuar como catalizadores de las reacciones de oxidación e hidrólisis. La fotólisis, dependiendo de la molécula, es directamente proporcional a la intensidad y longitud de onda de la luz aplicada. A menor longitud de onda mayor poder catalizador (ultravioleta > luz visible > infrarrojos). La solución más sencilla para proteger una preparación con riesgo de fotólisis es utilizando un envase primario o empaque secundario que garantice la ausencia de luz.

Otros tipos de inestabilidad química son las reacciones de polimerización, descarboxilación, racemización y descomposición enzimática ²¹.

6.3 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ESTABILIDAD

- Propias del producto /inherentes a los componentes: propiedades físicas y químicas del producto, vehículo y excipientes
- pH
- Ambientales: Temperatura, luz, humedad
- Naturaleza y tipo de envase: compatibilidad del envase

6.3.1. PROPIAS DEL PRODUCTO /INHERENTES A LOS COMPONENTES: PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS DEL PRODUCTO VEHÍCULO Y EXCIPIENTES

Ya hemos visto a lo largo de este capítulo que la estructura química del medicamento es susceptible de sufrir determinados tipos de degradación o de inestabilidad físico-química, igual ocurre con los excipientes de la composición y su posible interacción con el medicamento. Además las preparaciones estériles por vía parenteral en un alto porcentaje, precisan ser diluidas para su administración en un vehículo o suero adecuado. La estabilidad de la mezcla resultante puede verse comprometida dependiendo de la naturaleza del vehículo. Los vehículos más utilizados en la elaboración de mezclas intravenosas son el cloruro sódico 0,9%, la glucosa al 5% y el suero glucosalino, soluciones isotónicas con rangos de pH compatibles con el pH sanguíneo. Pero no todos los fármacos son compatibles con los tres vehículos y existen muchos fármacos que solo pueden diluirse en un suero determinado. Además, aun existiendo fármacos compatibles con los tres sueros los períodos de validez pueden ser diferentes.

6.3.2. pH

El pH de una solución acuosa es un factor crítico que se ha de tener en cuenta para todos aquellos medicamentos que se encuentran en formas líquidas acuosas. El efecto que el pH puede ejercer sobre la solubilidad condiciona de manera decisiva la estabilidad de los medicamentos a administrar. Además, puede verse comprometida la tolerancia biológica de la forma farmacéutica y la actividad del principio activo. Esto cobra una especial relevancia en la formulación y elaboración de preparaciones parenterales y más concretamente en las mezclas intravenosas ya que el medicamento y el vehículo pueden tener diferentes valores de pH.

La solubilidad de los fármacos ácidos y básicos es pH dependiente y está en función de su constante de ionización, lo cual origina un equilibrio entre la especie ionizada y la no ionizada, produciendo la disolución del ácido y/o de la base. Las reacciones acuosas son generalmente catalizadas por el pH. Se han hecho estudios que miden las velocidades de degradación a distintos pH, manteniendo constante la temperatura, fuerza iónica y concentración del solvente. En estos estudios se concluye que, si el pH no se encuentra dentro de un rango de máxima estabilidad, predomina la forma no ionizada del fármaco, dando lugar a la formación de precipitados insolubles ^{18, 22,23}.

El pH óptimo suele ser el mismo que el pH al que una molécula determinada es más soluble. En las mezclas intravenosas es muy frecuente que se precise una dilución del fármaco previa a su administración, por lo que es muy importante comprobar si los pH de los diluyentes son diferentes al pH del medicamento ya que se pueden producir efectos no deseados y comprometer la estabilidad de la preparación. Cuando se elabora una mezcla intravenosa con varios medicamentos, además de comprobar el pH del vehículo utilizado también hay que comprobar y revisar los pH de cada componente para detectar posibles incompatibilidades. A medida que la dilución formada se aleja del pH de máxima estabilidad del medicamento este puede precipitar y se puede degradar más rápidamente. Se ha comprobado que, por ejemplo, el ácido fólico y la furosemida precipitan a pH inferior a 8 y a 7, respectivamente; el omeprazol se degrada a valores de pH inferiores a 7,8; el propranolol se descompone si está expuesto a valores de pH alcalinos y el tiopental sódico es estable a pH superiores a 9,9.

En muchas ocasiones no es fácil saber u obtener información del pH de máxima estabilidad en las fuentes habituales de consulta (Trissel etc). No obstante para aquellos medicamentos que precisan mantener un rango estrecho de pH, una vez diluida la presentación comercial, es habitual que esta información venga descrita en la ficha técnica del medicamento de la EMA/AEMPS, en el apartado 6 (Datos farmacéuticos). Este es el caso de furosemida, midazolam, cisatracurio, dobutamina y vancomicina entre otros.

6.3.3. AMBIENTALES: TEMPERATURA, LUZ, HUMEDAD

La temperatura es uno de los factores más importantes en la estabilidad de los medicamentos. Un aumento de 10 ° C en la temperatura de almacenamiento puede conducir a un aumento de 2 a 5 veces en la velocidad de las reacciones de degradación. Para la mayoría de los ingredientes activos, la cinética de las reacciones de degradación sigue la ley de Arrhenius (la velocidad de una reacción química aumenta al aumentar la temperatura). La mayoría de los viales reconstituidos y algunas disoluciones son mucho más estables a temperaturas ente 2 y 8°C.

Sin embargo, no se trata de un fenómeno generalizado, ya que en otros casos un descenso de temperatura podría perjudicar la estabilidad física o química del principio activo. Esto ocurre cuando almacenamos una solución saturada en un refrigerador ^{18,21}.

La luz acelera la degradación, un fármaco fotosensible expuesto a la luz se descompone independientemente de la temperatura a la que se encuentre. Si se implementan medidas preventivas durante la fabricación como la selección del envase o embalaje adecuado, es importante verificar que se mantengan a lo largo del tiempo. En la elaboración de mezclas intravenosas de medicamentos fotosensibles se debe garantizar la protección de la luz utilizando envases o embalajes adecuados y dispositivos de administración que no permitan el paso de las radiaciones^{18,21}.

La presencia de oxígeno en una preparación puede provocar inestabilidad a través de la oxidación de uno de sus componentes. La inclusión de antioxidantes y las técnicas de elaboración (bajo nitrógeno) pueden barajarse como alternativa. La selección de un envase adecuado y garantizar su integridad también son elementos importantes a considerar para evitar la infiltración de oxígeno con el tiempo¹⁸.

6.3.4. NATURALEZA Y TIPO DE ENVASE: COMPATIBILIDAD DEL ENVASE

Las funciones principales del envasado son la protección del medicamento y su conservación desde su elaboración hasta la administración al paciente. En las preparaciones estériles además de la protección físico-química y ambiental debe garantizar su conservación y protección biológica, evitar la posible contaminación por microorganismos, lo que hace indispensable además que los productos de partida empleados sean estériles.

Entre los materiales que componen el envasado de preparaciones estériles y para administración parenteral podemos distinguir dos grupos: vidrio y materiales plásticos.

Los envases de vidrio se caracterizan por ser inertes y ser amigables con el medio ambiente, pero tienen la desventaja de ser pesados, no colapsables y tener riesgos de rotura.

Los recipientes de plástico para soluciones acuosas para infusión parenteral se fabrican a partir de uno o más polímeros, si es necesario con aditivos. Por un lado tenemos los envases plásticos semirígidos de polietileno (PE), polipropileno (PP) y los envases plásticos flexibles de cloruro de polivinilo (PVC) y variantes sin PVC. Los recipientes pueden ser bolsas o botellas. Tienen un lugar adecuado para la fijación de un equipo de infusión diseñado para garantizar una conexión segura. Es posible que tengan un sitio que permita la aplicación de una inyección en el momento de su uso. Por lo general, tienen una parte que les permite ser suspendidos y que resistirán la tensión que se produce durante el uso.

Las botellas están disponibles en diferentes presentaciones, con un solo puerto o con puertos separados. Estos dos contenedores son rígidos y, en consecuencia, requieren una entrada de aire libre de gérmenes para permitir el flujo de salida. El sistema de infusión está abierto y existe riesgo de contaminación. Además, la infusión a presión (por ejemplo, en atención de emergencia) no es posible con envases rígidos. Las bolsas de plástico flexible ofrecen uno o dos puertos separados, bajo peso, volumen de desperdicio reducido y plegabilidad total (infusión de sistema cerrado). Los primeros tienen limitación de compatibilidad con algunos fármacos intravenosos, problemas de plastificantes y problemas ambientales. Las bolsas sin PVC son la primera opción cuando la seguridad y la manipulación se convierten en los criterios de selección clave.

En la tabla 2 se muestran los diferentes materiales utilizados en las preparaciones estériles y sus características^{18,26,27,28}.

Tabla 2

TÍPO DE MATERIAL	CARACTERÍSTICAS	ENVASES QUE LO CONTIENEN
Vidrio tipo I (borosilicatado)	Inerte, resistencia hidrolítica, compatible, sin filtración. Transparente	
Vidrio tipo II (Sódico-cálcico)		
Cloruro de polivinilo (PVC)	Flexibilidad Compatibilidad limitada Contiene DEHP	Viaflex
Etilvinilacetato (EVA)	Flexibilidad Copolímero de alta resistencia a disolventes orgánicos y luz UV Aptos para aminoácidos y lípidos	Bolsas nutrición parenteral
Polietileno (alta/baja densidad) (PE)	Estabilidad y baja absorción, libres de plastificantes. Semirigido	Ecoflac-Plus PEbaja densidad Viaflo*
Polipropileno (PP)	Baja permeabilidad y gran estabilidad, sin plastificantes. Semirigido	Fleboflex Fleboflex Luer Viaflo*
Multicapa de poliolefinas (PP)	Flexibilidad Libre de plastificantes	Freeflex

*Viaflo está compuesto por un material trilaminado con capa externa de PP, capa media de poliamida y capa interna de PE.

Los materiales que componen el envasado primario tienen que asegurar la estabilidad del medicamento que contienen y ser inertes. Dependiendo del tipo de material estos criterios pueden no cumplirse totalmente y pueden presentarse fenómenos de sorción, reacciones químicas o procesos de permeabilidad o cesión.

Lo mismo se aplica a los dispositivos médicos utilizados para la administración de preparaciones, como equipos de infusión, filtros, infusores etc.

Los fenómenos de sorción son esencialmente de dos tipos: adsorción y absorción. La adsorción es un fenómeno de superficie por el cual el medicamento en forma líquida o gaseosa pueden unirse a la superficie del envase. Cuando el medicamento penetra en el material se denomina absorción.

Este tipo de interacciones son especialmente importantes a bajas concentraciones y se da sobre todo entre agentes lipofílicos y envases plásticos, líneas de infusión y filtros en línea.

Algunos de los materiales utilizados como envases pueden contener aditivos que pueden migrar a la preparación. Algunos de estos aditivos pueden presentar riesgos tóxicos para el paciente, como es el caso de DEHP (di(2-etilhexil) ftalato) sustancia química manufacturada que se añade comúnmente a los plásticos para hacerlos más flexibles, o incluso pueden hacer que la preparación se vuelva inestable. La presencia de agentes tensoactivos o grandes cantidades de co-solventes orgánicos en la formulación pueden aumentar la cesión del plastificante.

Entre los materiales empleados en el envasado de preparaciones para vía intravenosa el PVC (presencia en dispositivos de infusión, goteros) es el material que ha ocasionado más inconvenientes relacionados con los problemas de sorción. Además de problemas de cesión a la disolución de DEHP. Los aceites de silicona, pueden promover la agregación en ingredientes activos de origen proteico.

Además, la permeabilidad del plástico a la humedad (evaporación del agua a través del envase y, en consecuencia, la concentración de medicamentos, con todas las posibles consecuencias fisicoquímicas), al oxígeno (degradación oxidativa) y al dióxido de carbono (disminución del pH y posibilidad de inestabilidad fisicoquímica) es un factor importante.

Por lo tanto, La estabilidad de los medicamentos y su compatibilidad con los envases utilizados, tanto para su conservación como administración, es un factor determinante en la seguridad y efectividad de los tratamientos parenterales.

En la tabla 3 se muestran varios ejemplos de medicamentos que presentan interacciones con la naturaleza del material del envase ²⁴

Tabla 3

MEDICAMENTO	MATERIAL ENVASE	INTERACCIÓN
Amiodarona	PVC	Adsorción con pérdida de concentración Importante si la infusión dura > 24h Cesión DEHP, excipiente Polisorbato
Alemtuzumab	PVC	Cesión DEHP, Excipiente Polisorbato
Carmustina	PVC	Adsorción con pérdida de concentración Solo se puede usar vidrio o PE
Ciclosporina	PVC	Adsorción con pérdida de concentración Cesión DEHP, Excipiente Polisorbato
Docetaxel	PVC	Cesión DEHP, Excipiente Polisorbato
Etopoxido	PVC	Cesión DEHP, Excipiente Polisorbato
Fosaprepitant	PVC	Cesión DEHP, Excipiente Polisorbato
Insulina	Vidrio, PVC y PE	Adsorción con pérdida de concentración (mayor en vidrio)
Lípidos		Cesión DEHP
Paclitaxel	PVC	Cesión DEHP, Excipiente Polisorbato
Solinitrina	PVC	Adsorción con pérdida de concentración No línea infusión especial
Tenoposido		Cesión DEHP, Excipiente Polisorbato

Los envases deben soportar además, las condiciones de esterilización a las que serán sometidos. El diseño del recipiente y el método de esterilización elegido son tales que se esterilizan todas las partes del recipiente que pueden estar en contacto con la infusión. Los recipientes son impermeables a los microorganismos después del cierre. Los recipientes son tales que, después del llenado, son resistentes a los daños por congelación accidental que puedan ocurrir durante el transporte de la preparación final. Los envases son y permanecen suficientemente transparentes para permitir la apariencia del contenido a ser examinado en cualquier momento, salvo que se justifique y autorice lo contrario ^{3,18,21,24,25}.

7 ESTABILIDAD MICROBIOLÓGICA Y NIVEL DE RIESGO

Además de la estabilidad físico-química y la compatibilidad en el envase utilizado, la elaboración de una preparación estéril debe garantizar la estabilidad microbiológica, es decir la ausencia de microorganismos viables durante todo el período de validez, desde su elaboración hasta la administración al paciente. Si no se cumplen los criterios de estabilidad al preparar medicamentos parenterales, la seguridad del paciente puede verse seriamente comprometida.

La administración parenteral no permite la eliminación fácil del fármaco y presenta múltiples riesgos para el paciente, entre ellos el riesgo de infecciones y la formación de trombos. Por lo tanto, la seguridad y la precisión son de suma importancia.

Las medidas de calidad y las prácticas de preparación utilizadas de manera constante tienen como objetivo proporcionar preparaciones asépticas que sean seguras para la administración al paciente.

Una vez documentada y asegurada la estabilidad físico-química, la estabilidad microbiológica y la seguridad del paciente depende en gran medida de todos los factores implicados en el proceso de elaboración. Y así en la GBPP ⁵ el nivel de riesgo que debemos de asignar a cada preparación esta intrínsecamente relacionado con la estabilidad microbiológica.

Antes de realizar una preparación de un medicamento por primera vez, el farmacéutico responsable debe llevar a cabo una evaluación apropiada de los riesgos asociados con el fin de determinar el nivel del sistema de calidad que debe aplicarse. Esta evaluación debe formar parte del expediente de información de producto de cada preparación. La GBPP incluye un modelo de decisión (matriz de riesgo) para la evaluación de los riesgos de las preparaciones estériles. Los criterios de decisión que permite determinar el nivel de riesgo de la preparación se han agrupado en 6 categorías:

1. El proceso de la preparación.
2. La vía de administración de la preparación.
3. El perfil de seguridad del medicamento.
4. La cantidad de unidades preparadas.
5. La distribución de la preparación.
6. La susceptibilidad de contaminación microbiológica. Se consideran sustancias altamente susceptibles de contaminación microbiológica aquellas que pueden ser nutrientes para los microorganismos (aminoácidos, péptidos, lípidos, hidratos de carbono, vitaminas, electrolitos, oligoelementos, o combinaciones de estos elementos).

Es importante aclarar que la matriz de riesgo se refiere al riesgo microbiológico y de errores en la preparación, y que el nivel de riesgo es una medida de la magnitud de los daños frente a una posible contaminación microbiológica y del posible daño a los pacientes en caso de error de la preparación. En la tabla 4 se muestran los criterios de decisión para cada categoría establecidos inicialmente en la GBPP y actualizados en la matriz de riesgo publicada por el grupo de farmacotecnia de la sefh (<https://www.sefh.es/matriz-riesgo-preparaciones-esteriles/matriz.php>)

A cada criterio le corresponde un factor alfabético de graduación del riesgo que va desde la "A" a la "D" siendo éste el valor de mayor riesgo, reservado para aquellas preparaciones en las que la posibilidad de que se produzca una contaminación es alta y/o las consecuencias de un posible error de preparación pueden ser graves para el paciente. Si para una preparación existen varias posibilidades dentro de una misma categoría, se debe elegir siempre la de mayor riesgo. La combinación de los resultados lleva a tres posibles niveles de riesgo (alto, medio y bajo). Según el nivel de riesgo obtenido se establecen las condiciones de la zona de preparación y los plazos de validez microbiológica de la preparación y sus condiciones de conservación. (GBPP)

Tabla 4

MATRIZ PREPARACIONES ESTÉRILES	
1. PROCESO DE PREPARACIÓN	
<ol style="list-style-type: none"> Mezclas de 4 o más medicamentos diferentes. Preparaciones que requieran 4 o más pinchazos en el contenedor final o que requieren la reconstitución y/o extracción de volumen de 4 o más ampollas/viales para conseguir dosis necesaria a incluir en contenedor final Preparaciones que requieran cálculos complejos¹ en 2 o más pasos para conocer la dosis en el paciente y/o cantidad a preparar. Procesos en los que se forma espuma, o existe riesgo de inestabilidad fisicoquímica (luz, O₂), precipitación, turbidez, degradación pH-dependiente, coloraciones, separación de fases, durante el proceso de preparación. Reconstitución-dilución unitaria dificultosa que dura más de 10-20 minutos² (por ej.: Doxorubicina liposomal no pegilada, paclitaxel-albúmina, Palivizumab, etc.). 	C
<ol style="list-style-type: none"> Mezclas de 3 medicamentos diferentes. Preparaciones que requieran 3 pinchazos en el contenedor final o que requieren la reconstitución y/o extracción de volumen de 3 ampollas/viales para conseguir dosis necesaria a incluir en contenedor final) Preparaciones que requieren cálculos sencillos³ en un solo paso, para conocer la dosis en el paciente y/o la cantidad a preparar. 	B
<ol style="list-style-type: none"> Mezclas de 2 medicamentos diferentes. Preparaciones que requieran solamente 1 ó 2 pinchazos en el contenedor final o que requieren la reconstitución y/o extracción de volumen de 1 ó 2 ampollas/viales para conseguir dosis necesaria a incluir en contenedor final. Mezclas que no requieren cálculos para su preparación. Reconstitución y dilución de viales en solución, concentrados y liofilizados completos o fracciones de dosis sencillas⁴ a partir de inyectables en solución con concentración conocida. Reconstitución-dilución unitaria sencilla que dura menos de 5 minutos². 	A
<p>Leyenda:</p> <ol style="list-style-type: none"> Se entiende que un cálculo es complejo cuando implica conversión de unidades; por ejemplo, pasar de % a mg, mg a mmol, etc. para calcular dosis o concentración; o bien requiere varias operaciones, por ejemplo, calcular mg/kg/h, mL/kg/min, etc. También aquellas operaciones propensas a cometer errores en el cálculo de la concentración final, como en la utilización de viales sobredosificados, etc. Según información del apartado "Modo de reconstitución" de la ficha técnica Cálculos sencillos: aquellos que se pueden realizar en un solo paso; por ejemplo, calcular mg/kg o mL/h Fracciones de dosis sencillas: por ejemplo, tomar 250 mg de un vial de 500mg. 	
2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE LA PREPARACIÓN	
Intratecal.	D
Intraocular (intravítrea, intracameral), intravenosa central (en técnicas que requieren campo estéril), epidural/peridural	C
Intravenosa central, intravenosa periférica, intramuscular, subcutánea, intradérmica, intrapleural, intralesional, intraperitoneal, intraarticular, inhalada, nebulizada.	B
Oftálmica tópica, ótica tópica, intravesical, oral, rectal, tópica.	A
3. PERFIL DE SEGURIDAD DEL MEDICAMENTO	
<ol style="list-style-type: none"> Vesicantes, irritantes, corrosivos, con potencial mutagénico, carcinogénico o infeccioso⁵. 	C
<ol style="list-style-type: none"> Estrecho margen terapéutico y/o necesidad de monitorización Considerado de elevado riesgo en caso de error⁶. Opiáceos, sedantes y psicótropos. Medicamentos de ensayo clínico 	B
<ol style="list-style-type: none"> Resto de medicamentos con bajo perfil de toxicidad. 	A
<p>Leyenda:</p> <ol style="list-style-type: none"> Según ficha técnica; o bien, según información de listas de organizaciones internacionales, como NIOSH List of Antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings (https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233c/pdfs/DRAFT-NIOSH-Hazardous-Drugs-List-2020.pdf) o versiones actualizadas de la misma). En general, se incluyen medicamentos comercializados en EEUU: i) citostáticos, antivirales y antimetabolitos clasificados como biopeligrosos (ganciclovir, pentamidina, ribavirina, cidofovir, etc.); ii) algunos inmunosupresores (ciclosporina, micofenolato); iii) Microorganismos con capacidad infectiva (BCG), iv) Sustancias químicas de alto riesgo. También se puede consultar la Hoja de Seguridad MSDS de la sustancia química correspondiente. Según información ficha técnica. También se puede consultar Listado ISMP de principios activos considerados de elevado riesgo para el paciente en caso de error (http://www.ismp-espana.org/ficheros/Medicamentos%20alto%20riesgo.pdf) 	

MATRIZ PREPARACIONES ESTÉRILES	
4. CANTIDAD DE UNIDADES PREPARADAS	
Más de 25 unidades/lote	C
Entre 3 y 25 unidades/lote	B
1 ó 2 unidades	A
5. SUSCEPTIBILIDAD CONTAMINACIÓN MICROBIOLÓGICA⁷	
1. Transferencia de productos mediante sistemas abiertos ⁸ . 2. Elaboración a partir de productos no estériles, contenedores o sistemas de transferencia no estériles y que requieren esterilización terminal al final de la preparación	D
3. Sustancias altamente susceptibles de contaminación microbiológica cuya duración de administración en infusión es 8h o más . 4. Preparación de colirio sin conservantes en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera abierto) que van a ser usadas en multidosis.	C
1. Preparaciones de sustancias de bajo riesgo de contaminación cuya duración de administración es superior a 24 horas (bombas controladas por el paciente, infusores elastoméricos). 2. Sustancias de bajo riesgo de contaminación microbiana en que el tiempo transcurrido desde la preparación hasta el inicio de la administración es >12 horas. 3. Preparación de colirios con conservantes en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera sistema de transferencia abierto) que van a ser usadas en multidosis.	B
1. Transferencia simple del medicamento en sistemas cerrados . 2. Preparaciones de bajo riesgo de contaminación para administración inmediata. 3. Preparaciones cuya duración de administración es igual o inferior a 24 horas.	A
Leyenda:	
7. Se entiende susceptibilidad microbiológica intrínseca del preparado, no secundaria a la complejidad del proceso de preparación. Las sustancias altamente susceptibles de contaminación serían aquellas que pueden ser sustrato de nutrientes para los microorganismos; por ejemplo: preparados que contengan lípidos, hemoderivados (plasma y derivados, etc.)	
8. Sistemas abiertos: el contenido del principio activo o del diluyente queda expuesto al aire. Básicamente, todo aquel dispositivo que no sea un sistema cerrado (viales con elastómeros sellados, ampollas de vidrio y plástico de un solo uso, sueros con punto de adición cerrado, conos de jeringa, conectores y trasvasadores).	
6. DISTRIBUCIÓN DE LA PREPARACIÓN	
Uso exclusivo para otros hospitales.	C
Uso combinado (para el hospital que lo prepara y para otros hospitales).	B
Uso exclusivo para el hospital que lo prepara.	A

Referencia(s) bibliográficas de la estabilidad fisicoquímica:

1. Ficha técnica.
 2. Farmacopea Europea y USP.
 3. INFOSTAB: Stabilis.org.
 4. Publicaciones en revistas de Impacto: The Journal of Pharmaceutical Sciences, AHFS Drug Information, American Journal of the Health-System Pharmacy, The International Journal of Pharmaceutical Compounding...
 5. Handbook on Injectable Drugs & Trissel's Database.
 6. King Guide to Parenteral Admixtures.
- Si el conjunto de letras contiene al menos una D, la preparación se considera una preparación de riesgo alto.
 - Si el conjunto de letras contiene al menos una C o tres o más B (y no contiene ninguna D), se considera una preparación de riesgo medio.
 - Si el conjunto de letras contiene menos de tres B (ninguna C ni D) se considera una preparación de riesgo bajo.

En la tabla 5 se muestran los requisitos de preparación y el período de validez microbiológico y las condiciones de conservación según el nivel de riesgo obtenido.

Tabla 5

NIVEL DE RIESGO	REQUISITOS DE PREPARACIÓN	PERÍODO DE VALIDEZ MICROBIOLÓGICA Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN
BAJO	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar situada en entorno controlado (sala blanca)	48 horas / T ^a ambiente 14 días / frigorífico (2 °C – 8 °C) 45 días / congelador (≤ -20°C) 90 días liofilizado
	Servicio de farmacia. Preparación en cabina de flujo laminar sin ambiente controlado.	12 horas / T ^a ambiente 24 horas / frigorífico (2 °C – 8 °C) 7 días / congelador (≤ -20°C)
	Unidad de enfermería en planta, sin cabina ni ambiente controlado.	1 hora / T ^a ambiente 1 hora / frigorífico (2 °C – 8 °C) No congelar
MEDIO	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar situada en entorno controlado (sala blanca)	30 horas / T ^a ambiente 9 días / frigorífico (2 °C – 8 °C) 45 días en congelador (≤ -20 °C) 90 días liofilizado
ALTO	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar situada en entorno controlado (sala blanca)	24 horas / T ^a ambiente 3 días / frigorífico (2 °C – 8 °C) 45 días / congelador (≤ -20 °C) 90 días / liofilizado

Para el plazo de validez microbiológica de la preparación según condiciones de conservación, se asume que:

- La estabilidad fisicoquímica de la preparación es igual o superior al plazo de validez indicado. En caso contrario, el plazo de validez debe coincidir con el periodo máximo de estabilidad físico-química de la preparación.
- No existe riesgo de inestabilidad fisicoquímica de la preparación al conservar en frigorífico/congelador o liofilización.

En aquellos casos en los que un servicio de farmacia realice preparaciones estériles de stock en número superior al establecido o asigne plazos de validez superiores a los establecidos sin disponer de la justificación documental, deberá de validar el nuevo plazo o caducidad realizando el control microbiológico (ensayo de esterilidad) correspondiente sobre el producto terminado.

8 PERIODO DE VALIDEZ Y CADUCIDAD DE LAS PREPARACIONES ESTÉRILES ELABORADAS EN LOS SERVICIOS DE FARMACIA

Uno de los principales dilemas que se plantean en la elaboración de mezclas intravenosas y otras preparaciones estériles es el establecer un período de validez y caducidad que asegure la estabilidad físico-química y la esterilidad de la preparación. En muchas situaciones se pretende asumir la estabilidad físico-química publicada en la bibliografía de fuentes de reconocido prestigio como la caducidad final de la preparación estéril que se pretende elaborar. Y aquí es donde entran en juego los niveles de riesgo de la misma. Tal y como hemos visto en el apartado 7 de este capítulo, una vez evaluados estos criterios y combinados, obtendremos un nivel de riesgo determinado que condicionará el período de validez, su conservación y las condiciones y zona de preparación (Tabla 5)

Los estudios de estabilidad físico-química nos sirven para conocer la verdadera estabilidad físico-química de las preparaciones, ya que en la documentación de la ficha técnica de los laboratorios solo se publica la estabilidad en uso que suele ser microbiológica, poder establecer períodos de validez superiores a los establecidos por la Industria farmacéutica, evaluar nuevas combinaciones de mezclas intravenosas y poder elaborar stocks en los servicios de farmacia. Y este es el punto de partida prioritario para poder asignar posteriormente los niveles de riesgo de la GBPP y poder establecer el período de validez final. La estabilidad microbiológica y físico-química deben considerarse simultáneamente para poder determinar la vida útil de toda preparación estéril.

Una vez expuestas estas afirmaciones ¿Por dónde empezamos?

El primer paso y fundamental es la evaluación crítica de los estudios de estabilidad publicados en la bibliografía. Habitualmente recurrimos a bases de datos contrastadas y evaluadas por un comité de expertos como [Stabilis.org](#) que además ha incorporado el nivel de evidencia a los estudios de estabilidad publicados en la base, tanto para moléculas clásicas como para proteínas según las recomendaciones internacionales:

- The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), Quality Guidelines :Q1A-Q1F stability ²⁹
- Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: A European consensus conference ³⁰

Otras fuentes de consulta son ASHP Injectable Drug Information, Trissel y Micromedex IV compatibility. Pero para las publicaciones recientes y todavía no indexadas en estas fuentes debemos evaluar de forma individual la información siguiendo los criterios/ metodología antes mencionados:

- Los estudios deben de estar adecuadamente diseñados siguiendo, básicamente, las directrices de las Farmacopeas y las normas de la ICH .
- Deben describir exhaustivamente los materiales empleados, condiciones de estudio, composición y concentración de la preparación evaluada, método de preparación, tipo y naturaleza del envase. Conservación y almacenamiento. Tiempos de muestreo.
- Métodos analíticos empleados y validación de los mismos.
- La ICH establece las condiciones en las que deben de realizarse los estudios según la zona climática (temperatura, humedad) y los tipos de estudio según temperatura y tiempo de almacenamiento y conservación. No obstante es importante que también se reflejen las condiciones reales de manipulación y administración de la preparación elaborada.
- Límites de estabilidad química: se recomienda que el límite de estabilidad no sea inferior a T95, especialmente en el caso de fármacos anticancerosos con bajo índice terapéutico, vías de administración específicas: intratecal, ocular, intravenosa o intraarterial ^{29,30}.
- Estabilidad física: Se recomienda su evaluación de forma sistemática y estandarizada, incorporando técnicas más sensibles y específicas que complementen el control visual, revisando los ensayos recogidos en las farmacopeas.
- El número de determinaciones en cada tiempo de muestreo se debe de realizar por triplicado.

- Es necesaria la cuantificación de las impurezas (que puede contener el principio activo o que pueden producirse durante su manipulación o almacenamiento) al determinar la estabilidad y establecer el periodo de validez. La presencia de estas impurezas, incluso en pequeñas cantidades, puede influir en la eficacia y seguridad de los medicamentos.

A continuación (el segundo paso) y después de una evaluación crítica de la bibliografía, antes de realizar la preparación de un medicamento por primera vez, la GBPP establece que el servicio de farmacia debe llevar a cabo una evaluación apropiada de los riesgos asociados con el fin de determinar el nivel del sistema de calidad que debe aplicarse.

Según el nivel de riesgo obtenido se establecen las condiciones de la zona de preparación y los plazos de validez de la preparación y sus condiciones de conservación (Tabla 5).

¿Y cuál sería entonces el período de validez final de la nueva preparación?

Con la información obtenida sobre la estabilidad físico-química publicada en la bibliografía y tras la evaluación del riesgo microbiológico tenemos que tener en cuenta que:

- La estabilidad microbiológica solo tiene validez cuando la estabilidad físico-química es igual o superior al nivel de riesgo evaluado.
- La estabilidad microbiológica limita el período de validez cuando la estabilidad físico-química es mayor.
- La conservación en frigorífico/congelador/ liofilización se podrá establecer siempre y cuando esté documentada en los estudios de estabilidad físico/química o ficha técnica del laboratorio.

En definitiva el período de validez final lo establece el período más corto de las dos estabilidades físico-química y microbiológica.

Los períodos de validez de la GBPP son aplicables con los mismos criterios tanto para las preparaciones individualizadas como para la elaboración de lotes siempre que el número de unidades /lote no sea superior a 25.

Para asegurar que la preparación final sea estéril, el área de elaboración de medicamentos en el servicio de farmacia debe cumplir con los requisitos que establece la GBPP para este tipo de preparaciones y el control de calidad de los mismos, el cual abarca: las instalaciones, equipos, ambiente, superficies críticas, personal, vestimenta, procedimientos de limpieza y desinfección del área, preparación aséptica y documentación. Además se requiere una validación regular de todo el proceso para garantizar que estos factores se consideren y estén bajo control. Esta validación incluirá pruebas de simulación de procesos utilizando medios de crecimiento microbiano.

Ante estas afirmaciones ¿podríamos aplicar períodos de validez superiores a los establecidos por la GBPP según el nivel de riesgo?

El servicio de farmacia solo podrá establecer períodos de validez superiores, siempre que:

- El nuevo período de validez no sobrepase la estabilidad físico-química documentada.
- Se realice un control de esterilidad final siguiendo las directrices de la farmacopea para validar el proceso (Ensayo 2.6.1) durante el nuevo período establecido ^{2,3}. Estos estudios a largo plazo se pueden parametrizar para hacerlos de forma alterna.

¿Se pueden elaborar lotes superiores a 25 /unidades lote?

Se pueden elaborar lotes mayores de 25 unidades y no superiores a 50, realizando igualmente control de esterilidad final siguiendo el mismo criterio que para plazos superiores a los niveles de riesgo de la GBPP.

CASO PRÁCTICO:

Nos solicitan la elaboración de un sellado de cateter con daptomicina y heparina en ringer lactato.

Revisando la bibliografía y una vez definida la concentración de la solución para sellado: Daptomicina 50mg/mL + heparina 100 UI /mL localizamos un artículo referenciado en *ASHP Injectable Drug Information y Micromedex IV compatibility* :

Ortega R, Salmerón-García A, Cabeza J, Capitán-Vallvey LF, Navas N. Stability of daptomycin 5 mg/mL and heparin sodium 100 units/mL combined in lactated Ringer's injection and stored in polypropylene syringes at 4 and -20°C. *Am J Health Syst Pharm*. 2014 Jun 1;71(11):956-9. doi: 10.2146/ajhp130481. PMID: 24831000.

En él se establece un período de **estabilidad físico-química de 14 días a 4 y -20°C de temperatura en jeringas de polipropileno.**

Una vez evaluado el estudio decidimos elaborar la preparación en lotes de 16 jeringas a esa misma concentración y diluyente.

Aplicamos la matriz de riesgo de la GBPP y obtenemos un nivel de riesgo medio. Por lo tanto para ese lote y cumpliendo con los criterios de calidad que establece la GBPP, la estabilidad microbiológica que le correspondería a esta preparación sería:

30 horas T° ambiente, 9 días 2 °C – 8 °C, 45 días ≤ -20 °C y 90 días liofilizado

¿Cuál sería el período de validez final de la preparación elaborada en lotes de 16 jeringas?

9 días 2 °C – 8 °C y 14 días a -20°C

La estabilidad físico-química y la estabilidad microbiológica deben considerarse simultáneamente para poder determinar la vida útil de toda preparación estéril elaborada en los servicios de farmacia hospitalaria. La GBPP establece los límites para la estabilidad microbiológica, así como los criterios y controles de calidad que se deben de cumplir durante todo el proceso de elaboración para garantizar la esterilidad de la preparación final.

9

LA FILTRACIÓN EN EL PROCESO DE ELABORACIÓN DE PREPARACIONES ESTÉRILES

La calidad requerida para las preparaciones inyectables se basa en la no administración de contaminantes ya sean biológicos, químicos o físicos. El problema de la aparición de material particulado se relaciona principalmente con los procesos de preparación y administración y entre las consecuencias clínicas más importantes cabe destacar la aparición de flebitis, trombosis, tromboembolismo, daño del endotelio capilar, depósitos de cristales de fosfato cálcico en varios órganos durante la nutrición parenteral total, síndromes de respuesta inflamatoria sistémica y contaminación microbiana y sepsis³¹.

La filtración en la terapia intravenosa previene la mayoría de estas complicaciones por lo que un conocimiento detallado de este proceso es fundamental para garantizar la calidad y seguridad de las mezclas intravenosas elaboradas en los servicios de farmacia hospitalaria y en la administración de medicamentos en las unidades de enfermería.

La contaminación por partículas de las preparaciones inyectables y de las preparaciones para perfusión consiste en la presencia de partículas extrañas, móviles y no disueltas, distintas de las burbujas de gas, introducidas involuntariamente en las disoluciones³¹.

Las Farmacopeas describen los métodos para determinar la contaminación por partículas: partículas subvisibles y visibles. En el caso de las partículas subvisibles la farmacopea Europea

establece 2 métodos para su determinación y los límites admitidos según el tamaño de partícula (> de 10 y 25 μm) y el volumen de la preparación: (1) la prueba de recuento de partículas por bloqueo de la luz y (2) la prueba de recuento de partículas microscópicas. Las soluciones parenterales listas para usar en recipientes para perfusión deben cumplir los requisitos de la farmacopea que especifican el contenido de partículas de los productos terminados (Tabla 6).

Límites de recuento de partículas subvisibles según la monografía farmacopea europea 2.9.19*.

Tabla 6

Contenido nominal	Nº máximo de partículas $\geq 10 \mu\text{m}$	Nº máximo de partículas $\geq 25 \mu\text{m}$
< 100 mL	6 000 por envase	600 por envase

Se ha observado contaminación de líquidos con bacterias, endotoxinas y / o partículas con la terapia de infusión intravenosa (IV).

Las partículas que pueden contaminar los líquidos intravenosos podemos clasificarlas en dos tipos:

- **Intrinsecas:** definidas como aquellas inicialmente asociadas con la solución que no han sido eliminadas ni por filtración ni por precipitación de la solución.

Los productos de naturaleza proteica pueden contener partículas inherentes al producto.

- **Extrinsecas:** aquellos que contaminan el recipiente o la solución durante la fabricación o preparación de las soluciones de medicamentos como fibras, polvo, caucho o silicona.

Las ampollas de vidrio son una fuente de alto riesgo de contaminación por partículas. Pequeñas partículas de vidrio tras apertura de ampollas pueden pasar a través de la aguja a la jeringa (por ejemplo, calibre 18G) y administrarse fácilmente a los pacientes. También se pueden producir partículas de plástico a través del puerto de inyección tras la inserción de una aguja en los envases plásticos.

El lubricante (aceite de silicona) de las jeringas de vidrio precargadas puede provocar una agregación de proteínas y, por tanto, generar partículas. El proceso de siliconización puede tener un impacto en la generación de partículas en formulaciones de proteínas en jeringas precargadas ³¹.

Además del desprendimiento de fragmentos del cierre o del envase y sistemas de infusión, la contaminación por partículas puede deberse a:

- una reconstitución incompleta de los fármacos
- incompatibilidades de fármacos

La incompatibilidad de fármacos es especialmente frecuente en aquellas unidades de pacientes que pueden recibir numerosos fármacos simultáneamente a través de un número limitado de sitios de acceso venoso, como es el caso de las unidades de cuidados críticos. Cuanto mayor sea el número de fármacos mayor será el riesgo de incompatibilidades y la posible precipitación de los mismos ³¹.

Las incompatibilidades físicas incluyen reacciones visibles (precipitación, turbidez o cambio de color) y subvisibles (cambio de pH, partículas subvisibles, disminución de la concentración del fármaco). Se debe prestar especial atención a las incompatibilidades subvisibles, que pueden conducir a una disminución significativa de la cantidad de fármaco administrada al paciente.

En general, los medicamentos con pH diferente (ácidos y alcalinos) presentan alto riesgo de precipitación por lo que no se recomienda administrarlos a través del mismo puerto de acceso venoso.

Una consideración especial son los pacientes neonatos y lactantes donde el número y diámetro de los vasos sanguíneos son menores que los adultos. La administración simultánea de varios fármacos en las ucis neonatales y volúmenes muy bajos de líquidos, podría contribuir al efecto de inyectar material particulado en estos pacientes, debido a la disolución incompleta de los fármacos y al riesgo de posibles incompatibilidades ³¹.

La utilización de filtros en línea puede ser una solución eficaz para poder evitar las partículas generadas por los motivos expuestos anteriormente.

En cuanto a la contaminación de partículas por contaminación microbiológica, las múltiples manipulaciones incrementan el riesgo de contaminación. Algunas de las especies contaminantes son gérmenes Gram(-) capaces de sobrevivir y replicarse en soluciones simples y en el caso de la nutrición parenteral cabe destacar la contaminación por hongos, especialmente por *Candida* ³¹.

En la filtración de preparaciones estériles hay que tener muy claro cuál es el objetivo que pretendemos alcanzar ³³:

- Esterilización
- Eliminación de partículas
- Ambas funciones

La esterilización por filtración se lleva a cabo cuando no se pueden utilizar otros métodos como la esterilización por vapor. Para ello se utilizan filtros estériles con tamaño de poro de 0,22 micras. Estos filtros pueden eliminar la mayor parte de las bacterias y los hongos, pero no todos los virus o micoplasmas.

La mera filtración no se considera suficiente cuando puede realizarse la esterilización en el envase final. Respecto a los métodos aplicables actualmente, debe preferirse la esterilización por vapor. Si el producto no se puede esterilizar en su envase final, los líquidos o las soluciones pueden filtrarse a través de un filtro estéril de 0,22 micras (o menos) de tamaño de poro nominal, o al menos con propiedades equivalentes de retención de microorganismos, pasando el producto a un recipiente previamente esterilizado. Debe considerarse complementar el proceso de filtración con alguna forma de tratamiento por calor.

Debido a los posibles riesgos adicionales del método de filtración respecto a otros procesos de esterilización, puede ser recomendable realizar una segunda filtración por medio de otro filtro esterilizado de retención microbiana, inmediatamente antes del llenado. La filtración estéril final debe realizarse lo más cerca posible del punto de llenado ⁴.

En ambos casos, esterilización o eliminación de partículas, el farmacéutico debe comprobar³³:

- Que el filtro está autorizado para esterilizar/filtrar soluciones farmacéuticas de uso humano.
- Naturaleza del material del filtro: que debe ser compatible con la solución a filtrar y la polaridad (hidrófilo/hidrófobo). Es importante y necesario consultar la tabla de compatibilidades químicas que suministran los laboratorios que comercializan los filtros. Además para los principios activos de naturaleza proteica se deben utilizar filtros de baja adsorción de proteínas.
- Tamaño de poro de la membrana: Para la filtración esterilizante 0,2 μm o 0,22 μm . Los filtros con tamaño de poro superior tienen otras funciones. Para la eliminación de partículas se utilizan tamaños de poro superiores a 0,22. Uno de los más habituales es el de 5 micras. Para perfusiones de lípidos o preparaciones completas de nutrientes filtros de 1,2micras.

La norma ISO 8536-4 (para equipos de infusión) recomienda la filtración para la protección de los pacientes. Generalmente, el filtro de líquidos utilizado tiene un tamaño de poro nominal de 15 μm ³².

- Diámetro de membrana según el volumen de la muestra a filtrar: Con diámetros de 25 mm se filtran volúmenes >5 y < de 100 mL

La Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria⁵ realiza las siguientes recomendaciones para soluciones que van a ser sometidas a esterilización terminal:

El llenado de soluciones sometidas a una esterilización final debe realizarse en una zona de grado A (bajo cabina de flujo laminar) con un entorno al menos de grado C. Se utilizarán filtros de 0.22 micras aptos para el tipo de solución a esterilizar. El farmacéutico responsable debe comprobar la compatibilidad del preparado con el tipo de filtro siguiendo las especificaciones de los filtros y la sustancia. En el caso de sustancias con alto riesgo de contaminación o de determinadas vías de administración (como intravítrea o intratecal) se debe realizar una doble filtración esterilizante antes del llenado en el envase final. Los envases finales deberán ser estériles y solo deberán abrirse dentro de la zona de grado A. Se debe asegurar la integridad, el aislamiento y el sellado de los envases llenos antes de su salida de la zona controlada de preparación ^{4,31,32,33}.

RESUMEN FINAL

- La elaboración de mezclas parenterales y preparaciones estériles es el área más crítica y técnica de las unidades de farmacotecnia, por ser la que presenta mayor riesgo para el paciente de no cumplirse los estándares de calidad que exige la normativa vigente.
- El farmacéutico de hospital como responsable directo de todo el proceso de la elaboración de preparaciones estériles, además de conocer y aplicar la legislación actual y las normas y guías de correcta fabricación, debe de tener un profundo conocimiento de todos los factores implicados en la estabilidad físico-química y microbiológica de los medicamentos,

del proceso aséptico y técnicas de esterilización, la compatibilidad con los diferentes tipos de envases y vehículos, las condiciones de almacenamiento, así como de los controles de calidad a realizar tanto al producto final como de todos los procedimientos implicados.

- En España la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria (GBPP) publicada en 2014 por el Ministerio de Sanidad, es de obligada observación y nuestro referente para todas las preparaciones elaboradas en los hospitales. En ella se establece que todos los procedimientos de elaboración en los servicios de farmacia deben de realizarse de conformidad con un sistema apropiado de garantía de calidad aplicando la gestión de riesgos.
- Además de la normativa y GBPP es importante destacar que todas las preparaciones estériles elaboradas en los servicios de farmacia deben de cumplir con los requisitos que establece la farmacopea para las formas farmacéuticas correspondientes, incluidos los controles de calidad y las especificaciones para las materias primas y envases que contengan el producto final.
- La esterilidad es la ausencia de microorganismos viables y es un atributo de calidad fundamental para todas las sustancias, productos y envases estériles. La esterilidad se logra controlando varios factores como instalaciones diseñadas para evitar la contaminación microbiana, personal cualificado, manipulación aséptica, procedimientos validados para todas las etapas críticas de producción, control ambiental y de producto final.
- El farmacéutico responsable además debe asegurar que las preparaciones que se elaboran en el servicio de farmacia permanezcan estables (estabilidad físico-química y microbiológica) y, por lo tanto, conserven todas sus propiedades durante el período de almacenamiento y hasta el momento en que se administran al paciente.
- Entre los factores que influyen en la estabilidad físico-química están las características propias del medicamento, vehículo y excipientes, ambientales (temperatura, luz y humedad), pH y naturaleza y tipo de envase.
- El pH de una solución acuosa es un factor crítico que se ha de tener en cuenta para todos aquellos medicamentos que se encuentran en formas líquidas acuosas. El efecto que el pH puede ejercer sobre la solubilidad condiciona de manera decisiva la estabilidad de los medicamentos a administrar.
- Los materiales que componen el envasado primario tienen que asegurar la estabilidad del medicamento que contienen y ser inertes. Dependiendo del tipo de material estos criterios pueden no cumplirse totalmente y pueden presentarse fenómenos de sorción, reacciones químicas o procesos de permeabilidad o cesión.
- Además de la estabilidad físico-química y la compatibilidad en el envase utilizado, la elaboración de una preparación estéril debe garantizar la estabilidad microbiológica, es decir la ausencia de microorganismos viables durante todo el período de validez, desde su elaboración hasta la administración al paciente.
- Antes de realizar una preparación de un medicamento por primera vez, el farmacéutico responsable debe llevar a cabo una evaluación apropiada de los riesgos asociados con el fin de determinar el nivel del sistema de calidad que debe aplicarse. Esta evaluación

debe formar parte del expediente de información de producto de cada preparación. La GBPP incluye un modelo de decisión (matriz de riesgo) para la evaluación de los riesgos de las preparaciones estériles, entiendo como tales los riesgos microbiológicos y de errores en la preparación.

- La GBPP establece períodos de validez microbiológicos en función del nivel de riesgo de la preparación, pero dichos períodos solo pueden aplicarse siempre y cuando la estabilidad físico-química sea igual o superior al nivel de riesgo evaluado.
- En la elaboración de mezclas parenterales y preparaciones estériles en los servicios de farmacia el proceso de filtración tiene una gran relevancia y cuya finalidad es la eliminación de material particulado y/o esterilización final cuando no se pueden utilizar otros métodos de esterilización como el vapor. En ambos casos el farmacéutico debe comprobar que los filtros estén autorizados para soluciones de uso humano, la naturaleza y compatibilidad del material del filtro y tamaño de poro (0,22 micras para filtración esterilizante, 5 micras para filtración de partículas).

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://boe.es/buscar/pdf/2001/BOE-A-2001-5185-consolidado.pdf>
2. Real Farmacopea Española 5ª edición. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social; 2014.
3. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 10th Edition. [Consulta 1 Marzo 2023].
4. Normas de Correcta Fabricación. Medicamentos de uso humano y uso veterinario. Ministerio de sanidad política social e igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/guia-de-normas-de-correcta-fabricacion/#p2>
5. Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria (GBPP). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Junio 2014 [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf
6. USP General chapter <797> Pharmaceutical Compounding—Sterile Preparations. Disponible en: <https://www.usp.org/>
7. PIC/S Guide to Good Manufacturing Practices of preparation of medicinal products in healthcare establishments (PIC/S PE 010-4). [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/pe-010-4-guide-to-good-practices-1.pdf>
8. ASHP Guidelines on Quality Assurance for Pharmacy-Prepared Sterile Products. American Society of Health-System Pharmacists. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: http://www.ashpmedia.org/softchalk/softchalk_leadsurveyorstrainingintro/1%20PrepGdlQualAssurSterile.pdf
9. 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. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2012-5403>

10. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2015/BOE-A-2015-8343-consolidado.pdf>
11. Normativa ISO 14644 en las salas blancas. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.une.org/>
12. Documento Técnico: Medicamentos Peligrosos: medidas de prevención para su preparación y administración. Gobierno de España. Ministerio de Empleo y Seguridad Social. Madrid. 2016. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.insst.es/documentacion/catalogo-de-publicaciones/medicamentos-peligrosos.-medidas-de-prevencion-para-su-preparacion-y-administracion>
13. Vila Jato, JM. Tecnología Farmacéutica. Volumen II: Formas farmacéuticas. Madrid: Síntesis; 2001
14. Guideline on the quality of water for pharmaceutical use. EMA/CHMP/CVMP/QWP/496873/2018. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-water-pharmaceutical-use_en.pdf
15. Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container. EMA/CHMP/CVMP/QWP/850374/2015 [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-sterilisation-medicinal-product-active-substance-excipient-primary-container_en.pdf
16. Model standards for pharmacy compounding of non-hazardous sterile preparations. National Association of Pharmacy Regulatory Authorities (NAPRA), 2015. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: https://napra.ca/sites/default/files/2017-09/Mdl_Stnds_Pharmacy_Compounding_NonHazardous_Sterile_Preparations_Nov2016_Revised_b.pdf
17. Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container. EMA/CHMP/CVMP/QWP/850374/2015. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-sterilisation-medicinal-product-active-substance-excipient-primary-container_en.pdf
18. Methodological guidelines for stability studies of hospital pharmaceutical preparations. Part 1: Liquid preparations. SFPC (French Society of Clinical Pharmacy) and GERPAC (Evaluation and Research Group on Protection in Controlled Atmospher). 1st Edition - October 2013. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: https://www.gerpac.eu/IMG/pdf/guide_stabilite_anglais.pdf
19. Lopez Cabezas C. Estabilidad de los preparados estériles. Curso precongreso Farmacotecnia de preparados estériles. 56 Congreso Nacional SEFH. Santiago de Compostela 2011. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpublicaciones/documentos/56_congreso/martes_farmacotecnia_lopez_cabezas.pdf
20. Barrueco N., Escobar Rodríguez I., García Díaz B., Gil Alegre M^a E., López Lunar E., Ventura Valares M^a G.. Estabilidad de medicamentos en la práctica clínica: de la seguridad a la eficiencia. Farm Hosp. [Internet]. 2013 Jun; 37(3): 175-177. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432013000300001&Ing=es. <https://dx.doi.org/10.7399/FH.2013.37.3.587>.
21. Punin Crespo, E. Mezclas parenterales I: Estabilidad físico-química. En: Piñeiro Corrales, G, coordinadora. Aspectos prácticos de la Farmacotecnia en un Servicio de Farmacia. Madrid: AstellasPharma. 2011. p.191-216.

22. Loyd V, Allen Jr, Edmon OK. pH and Solubility, Stability and Absorption Part II. Science and Technology. 2011;1(8). [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en:
https://compoundingtoday.com/Newsletter/Science_and_Tech_1112.cfm
23. Vázquez-Blanco S, González-Freire L, Dávila-Pousa MC, Crespo-Diz C. Determinación del pH como criterio de calidad en la elaboración de fórmulas magistrales orales líquidas. Farm Hosp. 2018;42(6):221-227. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en:
https://scielo.isciii.es/pdf/fh/v42n6/es_2171-8695-fh-42-06-221.pdf
24. A. Raimundo Piñero A; Selva Otaolarruchi , J. Interacción de fármacos y mezclas parenterales con productos sanitarios. *Panorama Actual del Medicamento 2020*; 44(433):587-592. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en:
https://gruposdetrabajo.sefh.es/gps/images/stories/publicaciones/PAM_2020_433-11-1_587-592.pdf
25. Trissel LA, Xu QA, Baker M. Drug compatibility with new polyolefin infusion solution containers. Am J Health Syst Pharm. 2006 Dec 1;63(23):2379-82. doi: 10.2146/ajhp060191. PMID: 17106012.
26. Viaflo. Documentación técnica. Baxter. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/gps/images/stories/descargas/viaflo_tech_sp1.pdf
27. FreeFlex. Manual técnico. Fresenius Kabi. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en:
https://gruposdetrabajo.sefh.es/gps/images/stories/MANUAL_TECNICO_Freeflex_Fresenius_Kabi.pdf
28. Bolsas Fleboflex®, Características técnicas. Grifols. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en:
https://gruposdetrabajo.sefh.es/gps/images/stories/descargas/Caractersticas_Flexibilidad_Colapsabilidad_Colgador_Fleboflex.pdf
29. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), Quality Guidelines :Q1A-Q1F stability. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en:
<https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
30. Bardin C, Astier A, Vulto A, Sewell G, Vigneron J, Trittler R, Daouphars M, Paul M, Trojniak M, Pinguet F; French Society of Oncology Pharmacy. Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: a European consensus conference. Ann Pharm Fr. 2011 Jul;69(4):221-31. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <http://sfpo.com/squelettes/pdf/guidelines.pdf>
31. Perez, Maxime, Maiguy-Foinard, Aurélie, Barthélémy, Christine, Décaudin, Bertrand and Odou, Pascal. «Particulate Matter in Injectable Drugs: Evaluation of Risks to Patients: « Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy, vol. 1, no. 2, 2016, pp. 91-103. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en:<https://doi.org/10.1515/pthp-2016-0004>
32. B. Braun. Seguridad para Profesionales de la Salud. Prevención de riesgos. Contaminación por partículas. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.bbraun.es/es/productos-y-terapias/bbraun-for-safety/contaminacion-por-particulas.html#>
33. Esterilización por filtración. Farmacotecnia, boletín informativo SEFH. Volumen 4. N° 3 septiembre – diciembre 2014. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN32014final.pdf>



farmacotecnia

Grupo de trabajo Farmacotecnia de la sefh

10


**PREPARACIONES ESTÉRILES
PARA OFTALMOLOGÍA**



Silvia Berisa Prado

Clínica Universidad de Navarra. Pamplona





1	INTRODUCCIÓN	<hr/>
2	NECESIDADES EN OFTALMOLOGÍA	<hr/>
3	FORMAS FARMACÉUTICAS OFTÁLMICAS	<hr/>
4	DESARROLLO	
	4.1 Consideraciones galénicas	<hr/>
	4.2 Excipientes	<hr/>
	4.3 Requisitos de preparación	<hr/>
	4.4 Grupos terapéuticos más elaborados en oftalmología	<hr/>
	4.4.1 Medicamento biológicos	
5	CASO PRÁCTICO	<hr/>
6	CONCLUSIONES	<hr/>
7	BIBLIOGRAFÍA	<hr/>

1 INTRODUCCIÓN

Actualmente la oftalmología es una de las especialidades más demandante en cuanto a la elaboración de medicamentos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria, ya que existen a día de hoy muchas necesidades terapéuticas (o farmacológicas) todavía sin resolver por la industria farmacéutica.

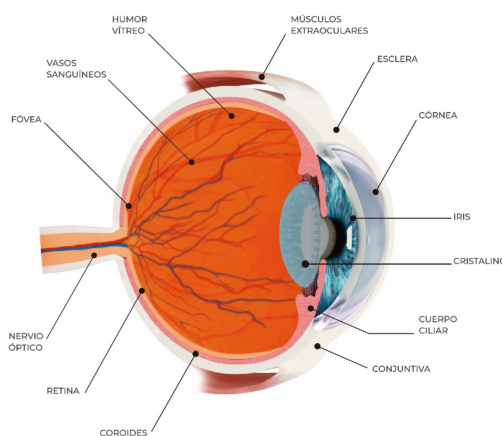
Debido a las particularidades del aparato visual y de sus rutas de administración, en muchas ocasiones para la administración por vía oftálmica, como fuente de materia prima, se utilizan los medicamentos comercializados para la vía intravenosa, ya que son las prestaciones estériles que mejor se adaptan a esta vía de administración. No obstante, esto implica que a la hora de elaborar medicamentos para oftalmología se deben de tener en cuenta no sólo las consideraciones galénicas para administrar en el globo ocular sino también los excipientes de los medicamentos de los que se parte, para que las preparaciones elaboradas sean seguras para la vía de administración empleada.

El presente capítulo es una guía práctica sobre los aspectos para la elaboración de medicamentos en oftalmología, describiendo las formas farmacéuticas para aplicación en el aparato visual, con las consideraciones galénicas a cumplir, los excipientes, así como los grupos terapéuticos más demandados para elaboración.

2 NECESIDADES EN OFTALMOLOGÍA

A la hora de elaborar medicamentos en oftalmología hay que tener en cuenta las peculiaridades del aparato visual (Figura 1). Existen barreras biológicas (como el epitelio corneal o la barrera hematorretiniana), aclaramiento mecánico (lágrimas, parpadeo) y muchos lugares de acción que están localizados en el interior del ojo.(1)

Figura 1. Partes del ojo (2)



Las diferentes vías de administración oftálmica son(3):

- **Vía tópica oftálmica:** Es la ruta de administración más sencilla de aplicación de fármacos en el ojo. Sin embargo la biodisponibilidad ocular es muy baja, especialmente en el caso de moléculas de alto peso molecular. Esta vía de administración está reservada para tratar patologías del polo anterior y la superficie ocular.

- **Inyecciones perioculares:** En esta vía de administración los medicamentos son inyectados debajo de la conjuntiva o tejido de Tenon, con la que se evita la barrera corneal y conjuntival. Otra ventaja es la capacidad de crear un depósito de medicamento que se liberará paulatinamente. Las inyecciones por vía peribulbar, inyecciones retrobulbar y subconjuntival son habituales en la práctica diaria. Es la vía de administración idónea para fármacos poco solubles. Por esta vía, los medicamentos pueden penetrar hasta los segmentos anterior y posterior del ojo, pero pueden aparecer complicaciones potenciales debido a la absorción sistémica.
- **Inyecciones intraoculares:**
 - **Intracameral:** es la vía de administración que permite depositar fármacos en el humor acuoso, concretamente en el espacio que existe entre la córnea y el cristalino, ampliamente utilizada para administrar antibióticos profilácticos en cirugías de cataratas.
 - **Intravítrea:** es la administración directa de medicamentos en el humor vítreo y retina, en el polo posterior, es la vía de administración empleada para el tratamiento de la Degeneración Macular asociada a la Edad. Esta vía no está exenta de efectos adversos como el desprendimiento de retina, endoftalmitis o aumento de la presión intraocular (PIO), así como la acumulación de partículas de silicona debido al lubricante utilizado en jeringas y agujas para la preparación de éstas inyecciones(4) que pueden interferir en la visión.
 - Otras inyecciones como la **subretiniana y la coroidea** (encima de la coroides y debajo de la esclerótica) también permiten la administración de fármacos en el polo posterior.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS OFTÁLMICAS

Según la Farmacopea europea las preparaciones oftálmicas son preparaciones líquidas, semi-sólidas o sólidas, estériles, destinadas a ser administradas en el globo ocular y/o en las conjuntivas, o a ser introducidas en el saco conjuntival (Ph. E.)(5)

Para la administración de medicamentos por las vías perioculares o intraoculares, los medicamentos a preparar serán inyectables, que deben de cumplir los estándares de las formas farmacéuticas parenterales, prestando atención a los excipientes, ya que algunos como el cloruro de benzalconio o el alcohol bencílico pueden estar contraindicados para determinadas vías de administración, así como los valores extremos de pH y osmolaridad que pueden presentar toxicidad. Para elaboración de estos medicamentos vamos a tener como limitación el volumen final, ya que para administración de inyecciones intravítreas el volumen máximo permitido será de 0,1 ml, para evitar un aumento de presión intraocular, y para la administración de inyecciones subconjuntivales será de 0,5 ml.

Para la aplicación tópica oftálmica la forma farmacéutica más frecuente son los colirios, aunque también se utilizan de forma habitual pomadas y soluciones para irrigación/aplicación intraoperatoria.

Los colirios acuosos multidosis suponen el 90% de las formas oftálmicas utilizadas actualmente(1). Los colirios son disoluciones, emulsiones o suspensiones acuosas u oleosas, estériles, de uno o más principios activos, destinados a su instilación en el ojo.

Los colirios pueden contener excipientes, por ejemplo para ajustar la tonicidad o la viscosidad de la preparación, ajustar o estabilizar el pH, aumentar la solubilidad del principio activo o es-

tabilizar la preparación. Estas sustancias no afectan negativamente a la acción medicamentosa deseada ni, a las concentraciones utilizadas, provocan una irritación local indebida.

Las preparaciones acuosas que se presenten en envases multidosis contienen un conservante antimicrobiano apropiado y a la concentración adecuada, excepto cuando la preparación tenga por sí misma suficientes propiedades antimicrobianas. El conservante antimicrobiano elegido debe ser compatible con los otros componentes de la preparación y debe permanecer activo durante el período en que se utilice el colirio.

Si los colirios no contienen conservantes antimicrobianos, se suministran en envases unidosis o en envases multidosis que eviten la contaminación microbiana de su contenido una vez abiertos.

Los colirios destinados al uso en intervenciones quirúrgicas no contienen conservantes antimicrobianos.

Los colirios en forma de disoluciones son prácticamente límpidos y están prácticamente exentos de partículas, cuando se examinan en condiciones adecuadas de visibilidad.

Los colirios en forma de suspensiones pueden presentar un sedimento que se redispersa fácilmente por agitación, de modo que resulte una suspensión suficientemente estable para permitir la administración de la dosis correcta.

Las preparaciones multidosis se suministran en envases que permitan administrar la preparación gota a gota. Los envases contienen como máximo 10 mL de la preparación, salvo excepción autorizada y justificada(5).

Las preparaciones oftálmicas semisólidas son pomadas, cremas o geles estériles, destinadas a ser aplicadas en las conjuntivas o en los párpados. Contienen uno o más principios activos disueltos o dispersos en una base adecuada. Presentan un aspecto homogéneo. La base utilizada está exenta de propiedades irritantes para la conjuntiva(5).

Los colirios presentan algunos aspectos diferenciales respecto a las pomadas oftálmicas recogidos en la tabla 1.

Tabla 1. Comparación de colirios y pomada oftálmica

	COLIRIO	POMADA OFTÁLMICA
Forma farmacéutica	Soluciones/suspensiones acuosas Soluciones/ suspensiones oleosas	FF consistencia semisólida
Requerimientos	Esterilidad Tonicidad Neutralidad Tamaño de partícula	Esterilidad Tamaño de partícula
Tiempo de acción	Breve	Más duradero
Ventajas	No interfiere la visión Fácil aplicación No interfiere en la regeneración del epitelio	Mejor biodisponibilidad ocular Menor absorción sistémica/drenaje por canalículo lagrimal Menos contaminación Mayor estabilidad Protegen de exposición ambiental Aplicaciones espaciadas Adecuadas para tratamiento nocturno
Inconvenientes	Mayor contaminación Menor biodisponibilidad (dilución, drenaje..) Administración más frecuente	Dificultan la visión Pueden retrasar la cicatrización

BIOFARMACIA

Gracias a la compartimentalización del globo ocular es posible administrar fármacos directamente en el lugar de acción, permaneciendo éste aislado del resto del organismo por medio de la barrera hemato-retiniana, que puede ser asimilable en cuanto a características a la barrera hemato-encefálica (BHE)(1).

Para conocer la biodisponibilidad en el globo ocular de los medicamentos administrados por vía sistémica, podemos tomar como referencia la capacidad de atravesar la BHE, como bien sabemos el número de medicamentos con esta capacidad es bastante reducido, por lo que en la mayoría de las ocasiones en oftalmología deberemos de usar vías de administración diferentes para poder tratar patologías en el globo ocular.

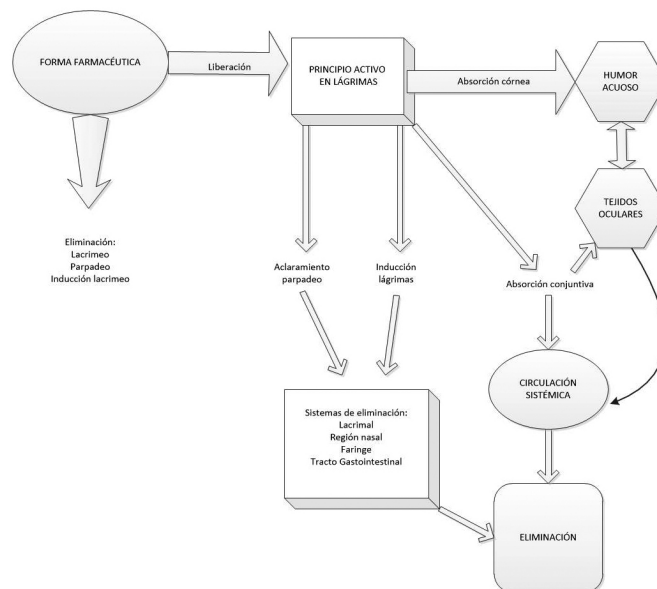
La biodisponibilidad de los fármacos instilados por vía tópica en el ojo depende principalmente de tres factores:

- La cinética del fármaco en el saco conjuntival
- La permeabilidad de la cornea
- La velocidad de eliminación

Comportamiento del fármaco en el saco conjuntival

El fármaco instilado en el ojo penetra a través de la córnea desde el film lagrimal precorneal. Por tanto la mezcla con el fluido lagrimal y el comportamiento cinético del fármaco en la lágrima tienen influencia directa en la eficiencia con que es absorbido por el ojo (Figura 2).

Figura 2. Cinética del fármaco en el saco conjuntival



El saco conjuntival normalmente contiene entre 7 y 9 μl de lágrima. La velocidad de recambio es aproximadamente de 0,1 a 0,15/min y el flujo lagrimal es cercano a 1 $\mu\text{l}/\text{min}$. La cantidad máxima de líquido que puede contener el saco conjuntival sin “desbordamiento” es de 30 μl ; el tamaño de gota de los colirios con los envases habitualmente utilizados suele ser de 40-50 μl , por lo que en cada administración se pierden aproximadamente 20 μl (6).

Por tanto, la instilación de dos gotas, recomendación muy frecuente en la práctica clínica, no aumenta la cantidad de fármaco disponible, si no la cantidad de medicamento drenado. Varios estudios han demostrado que la forma óptima de administración es una gota cada 5-10 minutos. Es más, cuando se administra más de un fármaco en cortos intervalos de tiempo se diluyen mutuamente disminuyendo la biodisponibilidad de cada uno de ellos (1, 2, 4).

El exceso de volumen administrado en el saco conjuntival es rápidamente drenado a través del sistema canalicular lagrimal por el bombeo asociado al pestañeo. Este aumento del drenaje lleva a un incremento en la absorción sistémica y por lo tanto aumentan los efectos adversos a nivel sistémico, que pueden ser de especial importancia en la población pediátrica. Por todo lo anterior podemos concluir que tras la instilación de gotas oculares (solución o suspensión) menos del 5% dosis penetra en córnea y del 50 al 90% dosis entra en circulación sistémica, siendo más importante en fármacos que produzcan reacciones adversas a nivel sistémico(1).

El **tiempo de permanencia** depende fundamentalmente de la capacidad de adhesión de la sustancia a la superficie ocular y de la viscosidad de la misma, lo cual se puede aumentar con el uso de viscosizantes. Con el objetivo de aumentar la permanencia de la lágrima sobre la superficie ocular se han diseñado fármacos con alta viscosidad a pesar de que éstos son peor tolerados por el paciente. Esto ha llevado al desarrollo de formulaciones con polímeros que poseen propiedades reológicas no Newtonianas, cuya viscosidad varía en función de la temperatura o la tensión a la que se les somete.

La tolerancia y la capacidad de irritación ocular dependen de limpidez, neutralidad, isotonicidad y esterilidad. La irritación va a provocar lagrimeo con un aumento de la secreción de lágrimas de 1,2-1,5 $\mu\text{L}/\text{min}$ (secreción basal) a 3-300 $\mu\text{L}/\text{min}$ (secreción refleja), además la frecuencia de parpadeo se duplica. Por lo que podemos afirmar que un colirio mal tolerado es rápidamente eliminado y disminuye la eficacia terapéutica(7). Existen principios activos irritantes por sí mismos, como pueden ser antibióticos (amoxicilina, neomicina, gentamicina, cefalosporinas), atropina, timolol, efedrina, conservantes (cloruro de benzalconio, clorhexidina)...

4 DESARROLLO

4.1 CONSIDERACIONES GALÉNICAS

LIMPIDEZ

Los medicamentos en solución deben de estar libres de partículas.

Las suspensiones presentan cierto efecto "retard" pero es muy importante que el tamaño de partícula no supere los 50 μm para no dañar el epitelio. La Farmacopea Española especifica que por cada 10 μg de principio activo sólido, no más de 20 partículas deben presentar una dimensión máxima superior a 25 μm y no más de 2 de estas partículas una dimensión máxima superior a 50 μm . Ninguna partícula deberá tener una dimensión máxima superior a 90 μm (5, 8). En el caso de no cumplir este requisito en los colirios se presentará irritabilidad y en la administración de intravítreas se puede presentar interferencia en la visión o depósito de medicamento en la retina directamente, con la consecuencia que puede llevar de toxicidad.

NEUTRALIDAD

El pH del fluido lacrimal va de 7,4 a 7,7, aunque existen variaciones intra e interindividuales; por ejemplo es más ácido al despertar o en personas que utilizan lentes de contacto(1).

Idealmente el pH de los colirios debe ser el mismo que el de la lágrima (7,4) aunque la superficie ocular soporta pH de 3,5 a 8,5, el rango normal para prevenir daños corneales es de 6,5 a 8,5. Al ajustar el pH hay que tener en cuenta la estabilidad del principio activo e intentar aproximarse lo más posible al pH fisiológico para evitar la sensación de dolor e irritación.

Se deberá ajustar el pH con la adición de buffer, otra opción sería conservar el colirio en polvo y prepararlo de forma extemporánea.

ISOTONICIDAD/ ISOTONÍA

Las lágrimas son isotónicas respecto a una solución de cloruro sódico 0,9% estando su osmolaridad en torno a 302-318 mOsm/L. Se ha demostrado que un ojo sano puede tolerar soluciones con un margen de presión osmótica equivalente a 0,55-2% de NaCl sin aparente sensación de dolor ni lagrimeo excesivo. El ojo que presenta alguna patología suele ser más sensible, por lo que interesa preparar los colirios a una concentración isoosmótica con la lágrima. Aunque la osmolaridad ideal es de 300 mOsm/L, se pueden aceptar rangos de osmolaridad entre 200 y 600 mOsm/L(1, 7).

Cuando disminuye la osmolaridad a 100-150 mOsm/L por instilación de un colirio puede presentarse sensación de molestia e irritación, aumento de la secreción lacrimal y de la frecuencia de parpadeo. Sin embargo, la aplicación de soluciones ligeramente hipotónicas puede resultar interesante en ciertas circunstancias. Por ejemplo, en el síndrome de ojo seco, donde la osmolaridad de la lágrima está aumentada y se cree que este aumento de la osmolaridad es uno de los mecanismos etiopatogénicos principales, se están usando soluciones hipotónicas(1). Además, producen aumento de la permeabilidad del epitelio al difundir agua hacia superficie y al lograr una mayor concentración de principio activo en la superficie ocular. Aplicando soluciones hipertónicas lograríamos el flujo inverso: disminución de la concentración de principio activo en la superficie ocular. Los colirios hipertónicos también tienen su aplicación en el tratamiento del edema corneal.

ESTERILIDAD

La farmacopea fija la esterilidad como requisito de todas las preparaciones oftálmicas. Se debe cumplir el capítulo 2.6.1 de la Farmacopea(5). Idealmente la formulación magistral elaborada para aplicación por vía oftálmica deberá de ser libre de conservantes, sobre todo para tratamientos continuados, debido al potencial tóxico de éstos por exposición repetida. Sin embargo, debemos de tener en cuenta que si el cuentagotas toca la superficie del ojo a la hora de la administración, la solución adherida es aspirada por el envase y al instilar el colirio puede causar infección, aunque en la lágrima hay presentes mecanismos de defensa tanto específicos como inespecíficos. Por este riesgo de contaminación, la Farmacopea Española dice que las preparaciones acuosas que se presenten en envases multidosis contienen un conservante antimicrobiano apropiado y a la concentración adecuada, excepto cuando la preparación tiene por sí misma suficientes propiedades antimicrobianas.

Si se prescribe un colirio que no contenga conservantes antimicrobianos, se suministra siempre que sea posible, en envases de una dosis. Salvo excepción justificada, añade(5). En caso de utilizar como vehículo lágrimas artificiales con conservantes se debe comprobar que la concentración del conservante no se diluya por debajo de la concentración eficaz.

4.2 EXCIPIENTES

Los medicamentos elaborados para oftalmología pueden contener excipientes con funciones muy diferentes, por ejemplo para ajustar la tonicidad o la viscosidad, ajustar o estailizar el pH, aumentar la solubilidad del principio activo, estabilizar la preparación y favorecer la conservación del producto final. A continuación vamos a ver por grupos los excipientes más utilizados en oftalmología:

VISCOSIZANTES

La adición de agentes viscosizantes prolongan el tiempo de permanencia disminuyendo el drenaje y aumentando así la saturación lagrimal, aumentando la biodisponibilidad del principio activo. Viscosidades por encima de 15-20 centiestokes no parecen aumentar la saturación, habiéndose descrito como límite el 80% de la concentración instilada. Sin embargo las soluciones muy viscosas producen visión borrosa transitoria y no son muy bien toleradas por los pacientes. Los viscosizantes habitualmente utilizados junto con sus concentraciones se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Viscosizantes habitualmente utilizados en oftalmología

Viscosizantes	Concentración habitualmente utilizada
Metilcelulosa	2%
Polivinilpirrolidona	1,7%
Hidroxietilcelulosa	0,8%
Alcohol polivinílico	1,4%
Hidroxipopil metilcelulosa	1%

BUFFER

El pH se puede ajustar con buffers, que se incluyen para minimizar cualquier cambio en el producto durante el periodo de validez del preparado, que se puede producir como consecuencia de la absorción de dióxido de carbono del aire o de los iones hidroxil de los envases de vidrio, la capacidad buffer no debe ser muy alta para que una vez en contacto con la lágrima, el poder tampón de estas ajuste el pH al fisiológico. Las soluciones tampón más utilizadas en oftalmología son el ácido bórico y el tampón fosfato modificado de Sorensen(9), en la tabla 3 se recogen las sustancias más comúnmente utilizadas para ajustar el pH y en muchos casos la osmolaridad.

Tabla 3. Productos utilizados para ajustar pH y osmolaridad

Ácido bórico	pH 5
Ácido bórico/tetraborato sódico	pH 6,8-9,1
Ácido bórico/ acetato sódico	pH 5,0-7,6
Acido bórico/ propionato sódico	pH 5,0-8,2
Fosfato monosódico/Fosfato disódico	pH 5,4-8,0
Ácido acético/ acetato sódico	pH 4,0-6,6

La solución tampón fosfato modificada de Sörensen se utiliza para medicamentos que necesitan valores de pH entre 6,5 y 8,0. Se elabora a partir de dos soluciones, una ácida (NaH_2PO_4) y una básica (Na_2HPO_4), la composición de cada solución varía en función del pH objetivo, como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Buffer fosfato Sörensen modificado

mL de $\text{NaH}_2\text{PO}_4^*$	ml de $\text{Na}_2\text{HPO}_4^{**}$	pH	NaCl requerido para isotonicidad (g/100 ml)
90	10	5,9	0,52
80	20	6,2	0,51
70	30	6,5	0,50
60	40	6,6	0,49
50	50	6,8	0,48
40	60	7,0	0,46
30	70	7,2	0,45
20	80	7,4	0,44
10	90	7,7	0,43
5	95	8,0	0,42

* 8,006g NaH_2PO_4 /1000 ml de agua purificada

**9,473g Na_2HPO_4 /1000 ml de agua purificada

Para el ajuste de la osmolaridad se utiliza comúnmente cloruro sódico, nitrato sódico, sulfato sódico y glucosa.

ANTIOXIDANTES

Algunos principios activos pueden ser susceptibles de oxidación, para estos casos se debe emplear un excipiente como antioxidante. Los antioxidantes más comúnmente utilizados y sus concentraciones se muestran en la tabla 5. El edetato disódico no es un antioxidante pero actúa como quelante de metales pesados en caso de que sea el origen de la oxidación de un principio activo.

Tabla 5. Concentración máxima de los antioxidantes utilizados para elaborar medicamentos en oftalmología

Antioxidantes	Concentración máxima permitida
Metabisulfito de sodio	0,1%
Tiourea	0,1%
Edetato disódico	0,1%

CLARIFICANTES

Habitualmente se utiliza la filtración para obtener soluciones exentas de partículas, en ocasiones es necesario el uso de clarificantes para obtener el resultado deseado, los habitualmente utilizados se muestran en la tabla 6(1, 7). Estos excipientes actúan como surfactantes mejorando la solubilidad de principios activos solubles en soluciones acuosas.

Tabla 6. Concentración habitual de los clarificantes utilizados para elaborar medicamentos en oftalmología

Clarificantes	Concentración habitual
Polisorbato 20	1,0%
Polisorbato 80	1,0%

CONSERVANTES

Para cumplir la esterilidad de las preparaciones multidosis oftálmicas en ocasiones será necesario el uso de conservantes. Los conservantes habitualmente utilizados, así como sus concentraciones se muestran a continuación (Tabla 7).

Tabla 7. Conservantes utilizados en oftalmología y sus concentraciones

NOMBRE	CONCENTRACIÓN DE USO (%)	CARACTERÍSTICAS
Cloruro de Benzalconio	0,002-0,01	Sinergia con EDTA frente a P. aeruginosa
Otros amonio cuaternario	0,002-0,008	Ej. Bromuro dealconio
Tiomersal	0,002-0,008	Poco estable en solución. Antagonista EDTA
Sales de fenilmercurio (Borato, acetato, nitrato)	0,002-0,008	interaccionan con plásticos. No alérgenos, no irritantes.
Sales de clorhexidina (Digluconato, Cl, acetato)	0,005-0,01	Incompatibles con algunos viscosizantes.
Parabenos	0,01-0,08	Irritantes al 0,1%
Alcohol feniletílico	0,5	Potencia la actividad de otros conservantes
Clorobutanol	0,5	

4.3 REQUISITOS DE PREPARACIÓN

Todas las preparaciones oftálmicas al ser medicamentos estériles deberemos de elaborarlas en los Servicios de Farmacia Hospitalaria, bajo condiciones controladas, mediante técnica aséptica e instalaciones diseñadas según establece la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos (GBPP) (10), reduciendo al mínimo el riesgo de contaminación microbiológica. El personal manipulador deberá tener la formación necesaria para elaborar este tipo de preparaciones, y deberá validar la técnica aséptica previo al comienzo de su actividad y repetirla de manera periódica.

Como normas generales deberemos de seguir las siguientes recomendaciones(11):

- Los materiales de partida se deben mezclar siempre en envases estériles (jeringas, vasos de precipitados, contenedores...)
- Deberemos utilizar siempre jeringas adecuadas al volumen necesario, utilizando siempre volúmenes adecuados y lo más próximo posible a las necesidades para disminuir los errores.
- Utilizar siempre jeringas y agujas nuevas en cada etapa de la preparación, para prevenir contaminación cruzada y disminuir los errores de volúmenes residuales.
- Etiquetar siempre productos intermedios que vayamos preparando para evitar confusiones.

- Siempre que partamos de medicamentos en ampollas o liofilizados, deberemos de utilizar filtros de 5 μm compatibles con el medicamento y/o vehículo para realizar una filtración clarificante y retirar cualquier partícula de vidrio, caucho o partículas que pueda contaminar nuestra preparación final e interferir en la calidad del medicamento final.

La esterilización del producto, idealmente, se deberá realizar en el envase final, con un método adecuado a la fórmula preparada y previamente validado(11), como pueden ser técnicas de calor seco, de calor húmedo o de radiación ionizante. En caso de no ser viable la esterilización en el envase final, se realizará una filtración con un filtro de 0,22 μm de tamaño de poro y de naturaleza compatible con la solución a filtrar, en caso de partir de materiales de partida no estériles esta filtración esterilizante deberá ser doble. La integridad de un filtro esterilizante se verifica efectuando ensayos apropiados al tipo de filtro utilizado y a la etapa del ensayo, por ejemplo ensayos del punto de burbuja(5).

Un aspecto a tener presente en la elaboración de preparaciones oftámicas, es el envase final y la compatibilidad con los medicamentos que estemos elaborando (el acondicionamiento primario). Hay que tener en cuenta su compatibilidad físico-química (3, 11) y los fenómenos de adsorción que se puedan presentar(6). El envasado se realizará en envases estériles, frascos de colirio o jeringas de polipropileno de volumen adecuado al envasado final(7).

Para establecer el plazo de validez de una preparación hemos de considerar tanto la estabilidad fisicoquímica como la microbiológica. La estabilidad fisicoquímica, al menos de los fármacos más usuales, puede encontrarse en artículos específicos, y en bases de datos o libros especializados como Stabilis (<http://www.stabilis.org/>), Trissel(12), y recursos bibliográficos disponibles (13). En cuanto a la estabilidad microbiológica, la mayoría de los estudios de estabilidad publicados hacen referencia a estabilidad química del principio activo, los menos hacen alguna mención a la posibilidad de contaminación microbiológica que además está sujeta a un gran número de variables como pueden ser el método de preparación o la forma de administración y conservación. Por lo tanto la estabilidad microbiológica vendrá determinada por la matriz de riesgo para preparaciones estériles de la GBPP (10, 14). Como norma general para los preparados multidosis sin conservantes la estabilidad microbiológica es de 7 días desde la primera administración y de 1 mes para los que contienen conservantes. (3).

Se asume que la estabilidad fisicoquímica de la preparación es igual o superior a la estabilidad microbiológica. En caso contrario, el plazo de validez de la preparación debe ser el periodo más conservador. Cabe destacar que la GBPP permite elaborar lotes en número o plazos de validez superiores a los establecidos, en caso de que se disponga de bibliografía de calidad justificativa de la estabilidad fisicoquímica, en tal caso se deberá realizar un test de esterilidad del producto terminado con el nuevo plazo de validez y realizar validaciones paramétricas de los lotes elaborados.

En cuanto al etiquetado del producto final, se debe garantizar la identificación del medicamento y del paciente, proporcionando la información necesaria para su correcta administración y uso(10); en oftalmología, en caso de preparación de jeringas, para garantizar la esterilidad del medicamento hasta su administración, el etiquetado deberá realizarse en la bolsa de acondicionamiento primario o secundario (13). En el etiquetado de los colirios, debido al reducido tamaño del envase del medicamento, es conveniente establecer códigos de colores para evitar errores de medicación.

Es importante en oftalmología al igual que en todas las especialidades médicas, que ante el uso de medicamentos utilizados en condiciones diferentes a las aprobadas en ficha técnica se establezcan protocolos de utilización consensuados con el servicio en cuestión y aprobados por las Comisiones de Farmacia y Terapéutica. Es recomendable generar consensos entre Sociedades para asegurar la equidad y el acceso de los medicamentos a los pacientes tratados(13).

4.4 GRUPOS TERAPÉUTICOS MÁS ELABORADOS EN OFTALMOLOGÍA

Los grupos terapéuticos más elaborados para la especialidad de oftalmología son:

- Antibióticos: vancomicina, ceftazidima, cefuroxima, moxifloxacino, amikacina
- Antifúngicos: fluconazol, voriconazol, amfotericina.
- Antivirales: Aciclovir, ganciclovir.
- Corticoides: metilprednisolona, acetónido de triamcinolona.
- Inmunosupresores: ciclosporina, tacrólimus.
- Antineoplásicos: 5-Fluorouracilo, mitomicina, interferón.
- Antiangiogénicos: bevacizumab.
- Antisépticos: povidona yodada, clorhexidina, polihexanida.
- Anestésicos: tetracaína.
- Quelantes: acetilcisteína, edetato disódico.
- Midriáticos: atropina, ciclopentolato,
- Mióticos: pilocarpina
- Colirios para ojo seco: Insulina, mentol.
- Alteplasa.
- Medicamentos biológicos: derivados hemáticos, los cuales vamos a ampliar información por tratarse de un grupo especial.

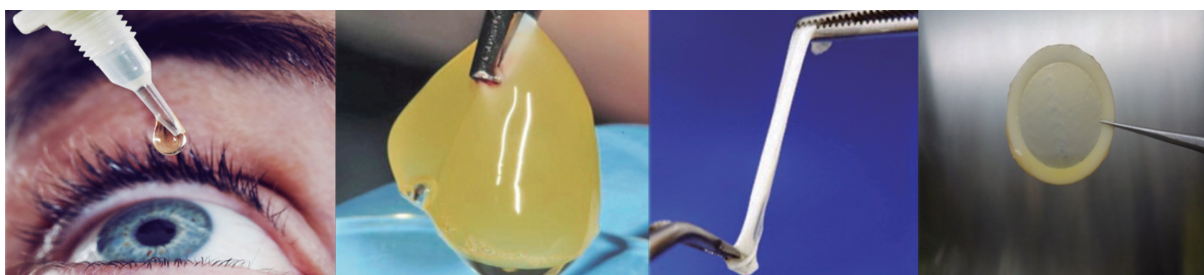
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Los derivados hemáticos en oftalmología durante las últimas décadas se han utilizado ampliamente, diferenciando dos grandes bloques: el suero autólogo y el plasma rico en plaquetas. Se han utilizado como sustituto de la lágrima artificial y para regenerar superficie ocular (15), así como en cirugías del segmento anterior(16).

Los derivados hemáticos carecían de regulación, hasta 2013 cuándo 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(17).

La gran ventaja de los derivados hemáticos es su versatilidad en cuanto a la formulación (Figura3) que puede ser en colirio, membranas de fibrina, coágulo o pegamento de fibrina, obtenida una forma farmacéutica u otra en función del procesamiento utilizado para su obtención(15, 16).

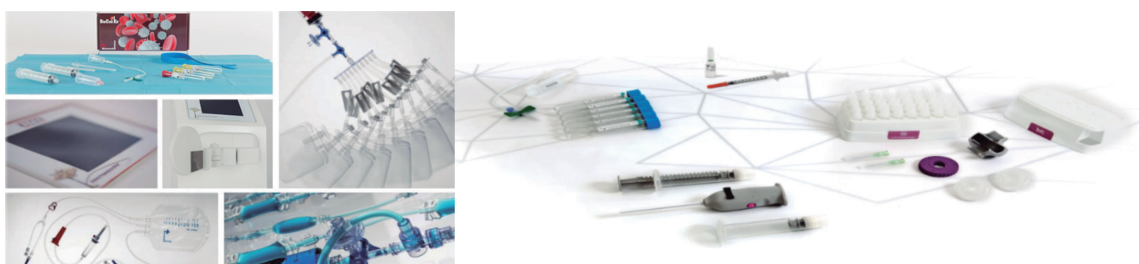
Figura 3. Formas farmacéuticas de los derivados hemáticos. (17)



Esta clasificación actual como medicamento de uso humano, hace que estos productos elaborados tengan que satisfacer una serie de garantías de calidad, trazabilidad, Farmacovigilancia y de información(18).

- **Garantías de calidad:** el facultativo prescriptor del derivado hemático será el responsable de garantizar su cumplimiento (incluso cuando el procesado y la obtención sea realizada por un tercero). En el cumplimiento de la calidad en la producción diferenciamos dos métodos de preparación de derivados hemáticos: la obtención manual con técnica abierta y la obtención mediante kits desechables con técnica cerrada (Figura 4).
- Técnica abierta: las autoridades competentes deberán de autorizar su elaboración, dónde se verificarán las instalaciones, la producción y los controles de calidad aplicados tomando como referencia la Guía de Normas de Correcta Fabricación aplicable a la elaboración de medicamentos (19).
- Técnica cerrada: mediante kits desechables, debidamente comercializados y con certificado CE.

Figura 4. Sistemas cerrados de obtención de derivados hemáticos



Ejemplos de sistemas cerrados: Alicuotas Col® (Bexen Medical) (Izquierda). Kit cerrado del PRGF-ENDORET® (Derecha)

- **Garantías de trazabilidad:** medidas precisas de control, vigilancia y trazabilidad que impidan la transmisión de enfermedades infecciosas, según el RD 1088/2005 sobre donación autóloga y autotransfusión(19), el cual contempla los criterios de exclusión permanente que son Enfermedad cardiaca grave, antecedentes de hepatitis B, marcadores positivos para el VHC, marcadores positivos para VIH- I/II, marcadores positivos para HTLV I/II.
- **Garantías Farmacovigilancia:** para detectar cualquier sospecha de reacción adversa durante el uso de estos medicamentos.
- **Garantías de información** al paciente.

5 CASO PRÁCTICO

Nos solicitan desde el servicio de oftalmología la preparación de un colirio de polihexanida 0,02% para el tratamiento queratitis por *Acanthamoeba spp.*

La forma farmacéutica de elección para el tratamiento de una infección en la superficie ocular va a ser un colirio.

Consultando las propiedades de la clorhexidina en Trissel, vemos que es una molécula cuyo pH natural está en torno a 5,5-7 y es soluble en agua.

Según la bibliografía existente(20), la fórmula descrita es la siguiente:

Material de partida:

CLORHEXIDINA DIGLUCONATO 20%	0,1 ml
BUFFER DE ACETATO DE SODIO (pH≈6)	csp 20 ml
ÁCIDO ACÉTICO GLACIAL	0,0094 g (0,01 ml)
ACETATO SÓDICO ANHIDRO	0,232 g
AGUA PARA INYECTABLES	csp 20 ml

Método de preparación:

1. Preparar el buffer de Acetato Sódico.
2. Tomar 0,1 ml de Clorhexidina Digluconato 20%.
3. Diluir hasta 10 ml de Buffer de Acetato de Sódio (concentración resultante 0,2%).
4. Agitar para correcta homogenización.
5. Tomar 1 ml de esta solución y llevar hasta 10 ml con el Buffer (concentración resultante 0,02%).
6. Agitar para correcta homogenización.
7. Envasar, previa doble filtración esterilizante, en frascos para colirio de polietileno de alta densidad de 5 ml.
8. Cerrar, cubrir con papel de aluminio y etiquetar.

El entorno de trabajo elegido será una campana de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

El envasado final será un frasco para colirios de polietileno de alta densidad, debido a la publicación del estudio de estabilidad de este colirio donde demuestra que es el envase con menos capacidad de absorción(20).

Conservación: Conservar a temperatura ambiente (<25°C) protegido de la luz.

REQUISITOS DE CALIDAD:

Aspecto: Solución transparente e incolora. Desechar el preparado si presenta un color amarillo oscuro.

Limpidez y partículas en suspensión: Solución sin turbidez ni partículas en suspensión. De-sechar el preparado si contiene partículas o precipitados.

pH: El pH descrito en la bibliografía va de 5.92 a 5.95.

Osmolaridad: En la bibliografía se fija la osmolaridad de este preparado en torno a 269.4 a 273.9 mOsm/kg.

Esterilidad: El preparado debe cumplir el test de esterilidad para preparaciones con actividad antimicrobiana.

Evaluación de riesgo según la GBPP: Riesgo alto, contiene una D por partir de materia prima no estéril.

1	2	3	4	5	6
A	A	C	B	D	A

Plazo de validez:

La estabilidad fisicoquímica de la solución de Clorhexidina 0,02% en buffer de acetato sódico es de 6 meses a temperatura ambiente y de 1 mes una vez abierta(20).

Según la guía de buenas prácticas, al tratarse de riesgo alto, la estabilidad microbiológica sería de 24 horas a temperatura ambiente, 3 días en frigorífico (2 °C – 8 °C), 45 días en congelador (≤ -20 °C) o 90 días liofilizado, por no tener datos en estas tres últimas condiciones de conservación sería de elección la conservación a temperatura ambiente.

Para establecer periodos de conservación según bibliografía debería de llevarse a cabo una validación galénica en las instalaciones utilizadas para elaborar el colirio y validar la nueva caducidad mediante ensayo de esterilidad, siempre siguiendo estrictamente los pasos descritos en la publicación, durante el periodo de estabilidad que se quiera asignar, nunca sobrepasando lo descrito en la bibliografía.

6 CONCLUSIONES

Debido a la particularidad del aparato visual, a la hora de elaborar un medicamento deberemos primero asegurar que la vía de administración es la adecuada para llegar al lugar de acción deseado con una biodisponibilidad aceptable.

Se deberá tener en cuenta las consideraciones galénicas a cumplir:

- pH: deberán ser similares al de la lágrima (7,4-7,7), aunque la superficie ocular soporta pH de 3,5 a 8,5, a la hora de ajustar el pH se tendrá en cuenta la estabilidad de principio activo que se está formulando.
- Osmolaridad: los medicamentos deberán ser isotónicos con una solución de cloruro sódico 0,9% estando su osmolaridad en torno a 302-318 mOsm/L, pero se pueden aceptar rangos de osmolaridad entre 200 y 600 mOsm/L.
- Limpidez: si se trata de una solución deberá estar exenta de partículas y si se trata de una suspensión deberá contener por cada 10 μ g de principio activo sólido, no más de

20 partículas deben presentar una dimensión máxima superior a 25 μm y no más de 2 de estas partículas una dimensión máxima superior a 50 μm . Ninguna partícula deberá tener una dimensión máxima superior a 90 μm .

- Esterilidad de todos los preparados oftálmicos cumpliendo el capítulo 2.6.1 de la Farmacopea Española.

Para cumplir todas ellas deberemos hacer uso de los excipientes adecuados, utilizando buffers para ajuste de pH y osmolaridad, clarificantes para conseguir la limpidez, y conservantes si es preciso, para asegurar la esterilidad durante todo el periodo de vida del medicamento.

Los principios activos de los que partamos, deberán de ser a ser posible materia prima pura, pero en muchas ocasiones será necesario utilizar medicamentos para uso parenteral, donde se tendrá que asegurar la ausencia de toxicidad de los excipientes contenidos en éstos para administración por vía oftálmica.

Los medicamentos biológicos en oftalmología, es un grupo terapéutico, que está emergiendo y que está aumentando exponencialmente su uso actualmente, por ello deberemos de tener en cuenta las particularidades en cuanto a su preparación y cumplir garantías de calidad, trazabilidad, farmacovigilancia e información.

Para establecer la estabilidad del medicamento final, se deberán de tener en cuenta la estabilidad físico-química y la estabilidad microbiológica, siendo el periodo de estabilidad final el más conservador de ambos y validando previamente las condiciones actuales de elaboración respecto a la bibliografía descrita y cumpliendo con los requisitos establecidos por la Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. McElhiney LF. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations. American Pharmacist Association.(APhA publications) 2013. (ISBN: 978-1-58212-177-2)
2. Berisa-Prado S. Desarrollo y producción de Medicamentos de Terapia Avanzada para Oftalmología. ISBN: 978-84-09-36166-3.2021.
3. Alonso-Herreros JM. Preparación de Medicamentos y Formulación Magistral en Oftalmología. Editorial Díaz de Santos. Madrid 2003. (ISBN 9788479785710)
4. Bakri SJ, Ekdawi NS. Intravitreal silicone oil droplets after intravitreal drug injections. Retina (Philadelphia, Pa). 2008;28(7):996-1001.
5. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Farmacopea Española. 5ª Edición.2015.
6. Fernández-Ferreiro A. Formulación magistral oftálmica antiinfecciosa. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid 2019 (ISBN: 978-84-09-10764-32019). [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/FormOFta/FormMagisOftalmicaAntiinfecciosa.pdf>
7. Allen LV, Jr. Basics of sterile compounding: Ophthalmic Preparations, Part1: Ophthalmic solutions. Int J Pharm Compound. 2016;20(5).
8. Allen LV, Jr. Basics of sterile compounding: Ophthalmic Preparations, Part 2: Suspension and ointments. Int J Pharm Compound. 2016;20(6):399-404.

9. Loyd V. Allen. Current & Practical Compounding Information for the Pharmacist. COMPOUNDING OPHTHALMIC LIQUIDS. Secundum Artem.6(4).
10. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Junio 2014.
11. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on pharmacy-prepared ophthalmic products. American journal of hospital pharmacy. 1993;50:1462-3.
12. Trissel's LA. Stability of Compounded Formulations 6ª ed. 2018. American Pharmacist Association.APhA Publications. (ISBN 1-58212-296-2)
13. Fuentes-Irigoyen R, Martín de Rosales Cabrera AM, Riestra AC, Nieves Vila M, Dávila-Pousa C, Alonso Herreros JM, et al. Consensus SEO-SEFH of recommendations for use and compounding of ophthalmic preparations. Farmacia Hospitalaria. 2018;42:82-8.
14. <https://www.sefh.es/matriz-riesgo-preparaciones-esteriles/>. [Consulta 1 Marzo 2023]
15. 10 Temas candentes en Oftalmología y Farmacia Hospitalaria. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid 2021 (ISBN: 978-84-09-30498-1). Pendiente de publicación. .
16. Berisa Prado S., Alfonso Bartolozzi B., Merayo Lloves J., Fernández-Vega González C., Sánchez Ávila RM. Capítulo 7.9. Plasma Rico en Factores de Crecimiento en cirugía del segmento anterior. Cirugía refractiva del Cristalino. Ponencia oficial SEO. 2020. (ISBN: 978-84-89085-75-6).
17. Anitua E, Muruzabal F, Tayebba A, Riestra A, Perez VL, Merayo-Lloves J, et al. Autologous serum and plasma rich in growth factors in ophthalmology: preclinical and clinical studies. Acta ophthalmologica. 2015.
18. Informe/VI/23052013 Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/PRP-AEMPS-DEF-mayo13.pdf> ([Consultado 1 Marzo 2023])
19. Anexo I. Fabricación de medicamentos estériles. Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario., (2009).
20. 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. 2005.
21. Lin SC, Huang CF, Shen LJ, Wang HJ, Lin CY, Wu FL. Formulation and stability of an extemporaneous 0.02% chlorhexidine digluconate ophthalmic solution. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi. 2015;114(12):1162-9.



farmacotecnia

Grupo de trabajo Farmacotecnia de la sefh

11




**MEZCLAS PARENTERALES PARA
DISPOSITIVOS DE PERFUSIÓN:
ELASTÓMEROS Y CASSETTES.
SELLADO ANTIBIÓTICO DE
CATÉTERES**

Begoña Feal Cortizas

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña



- 
- 1 INTRODUCCIÓN

 - 2 INFUSORES ELASTOMÉRICOS
 - 2.1 Partes de un Infusor y funcionamiento

 - 2.2 Factores que afectan al funcionamiento de un infusor

 - 2.3 Preparación de un infusor

 - 2.4 Cuidados durante la infusión

 - 2.5 Problemas frecuentes y posibles soluciones

 - 2.6 Ventajas y limitaciones

 - 3 CASSETTES
 - 3.1 Ventajas y limitaciones

 - 4 APLICACIONES CLÍNICAS DE INFUSORES ELASTOMÉRICOS Y CASSETTES
 - 4.1 Terapia antiinfecciosa

 - 4.2 Tratamiento del dolor

 - 4.3 Oncología

 - 4.4 Quelación de hierro

 - 4.5 Insuficiencia cardíaca congestiva

 - 5 SELLADO ANTIBIÓTICO DE CATÉTERES

 - 6 BIBLIOGRAFÍA

 - 7 ANEXO

1 INTRODUCCIÓN

El desarrollo de dispositivos portátiles ha supuesto un importante avance en la administración ambulatoria de medicamentos en ciertas situaciones clínicas. Su utilización en la clínica se inició en los años 80, y durante este tiempo el número de áreas y el número de pacientes se ha ido incrementado paulatinamente. Actualmente se disponen de una amplia variedad de dispositivos siendo los más utilizados los infusores elastoméricos (elastómeros o bombas elastoméricas), y las bombas electrónicas programables (cassettes o bombas de analgesia controlada por el paciente (PCA)), con utilidad tanto en el medio hospitalario como ambulatorio, aunque en este último, su aplicación alcanza mayor relevancia. La facilidad de su uso, la posibilidad de que el paciente pueda estar en su domicilio en lugar de permanecer hospitalizado, la amplia variedad de dispositivos de diferente duración de administración (desde media hora a 7-11 días), perfusión continua o intermitente, diferentes velocidades, y PCA, o en el caso de cassettes la posibilidad de modificar la velocidad de administración, hacen que su utilidad se dirija principalmente hacia pacientes oncológicos, cuidados paliativos, tratamiento del dolor y pacientes con terapia antiinfecciosa.

2 INFUSORES ELASTOMÉRICOS

Los infusores elastoméricos o bombas de infusión elastoméricas permiten la administración continua o intermitente de medicamentos por vía parenteral de forma controlada. Son dispositivos ligeros formados por una carcasa de plástico rígido y transparente en cuyo interior se encuentra un depósito elastomérico en el que se introduce la medicación a infundir. El elastómero distendido ejerce una presión constante logrando infundir el medicamento en el catéter del paciente a través del sistema de infusión a velocidad de flujo de medicamento determinada, que puede ser fija o variable según el tipo de dispositivo.

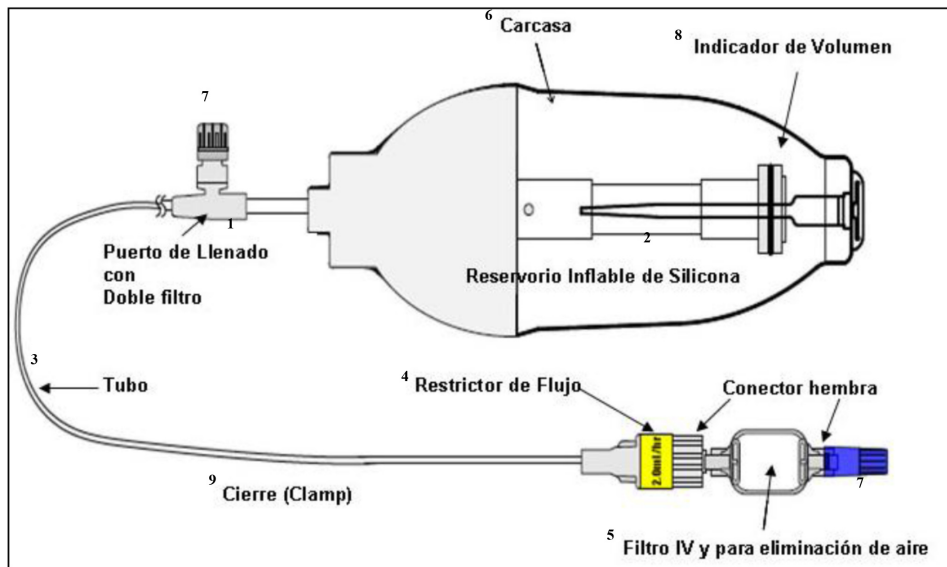
La velocidad del flujo constante se consigue gracias a un capilar calibrado que se sitúa en el sistema de infusión y que puede ser diferente para cada dispositivo y que seleccionaremos en función del tipo de medicamento a infundir y de las necesidades del paciente.

El funcionamiento de los infusores elastoméricos se basa en la Ley de Poiseuille que establece la relación entre la presión en el interior del reservorio de medicamento, con las dimensiones del restrictor de flujo, para así proporcionar una velocidad de flujo constante.

$$Q = \frac{\Delta P \times D^4}{L \times V} \times \pi$$

- Q: velocidad de flujo
- ΔP : diferencial de presión a ambos lados del restrictor de flujo ($P_1 - P_2$)
- P1: presión generada por el reservorio lleno
- P2: presión en el acceso del paciente
- D: diámetro interno del restrictor de flujo
- L: longitud del restrictor de flujo
- V: viscosidad de la solución

Figura 1. Tomada de Sistemas de Infusión Elastoméricos: administración continua de 5-Fluorouracilo. Grupo de Productos Sanitarios de la SEFH: GPS. Mayo 2013. (1)



2.1. PARTES QUE COMPONEN LOS INFUSORES ELASTOMÉRICOS:

1. Puerto de llenado: es una válvula unidireccional con una conexión tipo Luer-lock a través de la cual se introduce mediante una jeringa la solución de medicamento a infundir al paciente.
2. Reservorio elastomérico: almacena el medicamento a infundir. Normalmente está fabricado en poliisopropeno sintético o silicona (materiales exentos de látex) que ejerce una presión positiva continua, expulsando la solución que contiene a velocidad constante, hacia el tubo que se conecta con el catéter del paciente.
3. Tubo de administración: hecho de PVC de paredes gruesas para evitar que se acode, permitiendo la continuidad del flujo de la solución de manera constante. Une el reservorio con el catéter del paciente por medio de un conector Luer-lock.
4. Restrictor de flujo: es un capilar, normalmente de cristal, que se encuentra soldado al conector Luer-lock en el extremo de la salida del infusor o bien está hacia el final del tubo de infusión, dependiendo del modelo de infusor. Este restrictor está calibrado en longitud y diámetro para mantener el caudal nominal.
5. Filtro antipartículas de 5 μm : retiene posibles partículas que hayan podido ser introducidas en el reservorio y/o burbujas de aire.
6. Carcasa externa transparente de acetato de celulosa o polietileno: protege el reservorio y permite visualizar partículas o precipitados y controlar su vaciado según se va produciendo la infusión gracias al indicador de volumen. Algunos fabricantes utilizan para la carcasa materiales fotoprotectores que evitan tener que añadir bolsas fotoprotectoras cuando se introducen medicamentos fotosensibles.
7. Tapones y tapaderas: protegen el punto de inyección y el punto de unión al catéter del paciente de la manipulación.

8. Indicador de volumen: indica el volumen de solución de medicamento remanente en el reservorio y permite constatar la progresión de la infusión una vez conectado el infusor al paciente.
9. Pinza: permite pinzar el tubo conexión para detener la infusión en caso necesario (2,3).

2.2. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL FUNCIONAMIENTO DE UN INFUSOR

Cuando hablamos de los diferentes factores que pueden influir en el funcionamiento de los infusores, es importante tener en cuenta en primer lugar que son las “condiciones nominales”. Este término hace referencia a las condiciones empleadas para la calibración de los infusores elastoméricos por el fabricante. Así, se definen los siguientes términos:

- Velocidad de flujo nominal: es la velocidad de flujo determinada con la solución de calibración, que bien suele ser suero fisiológico o glucosa 5% a una temperatura de calibración determinada.
- Duración nominal: es la duración de la infusión para la cual se diseñó el dispositivo por el fabricante.
- Volumen nominal: es el volumen de solución proporcionada durante la duración nominal.

Se puede decir que el infusor tendrá un funcionamiento óptimo cuando las condiciones de utilización reales se aproximen lo más posible a las nominales, consecuentemente, los parámetros velocidad de flujo y por tanto, duración de la infusión pueden variar al verse afectados por diferentes factores.

Hay factores fijos que afectan a la precisión de la velocidad de flujo y que vienen determinados por el proceso de fabricación y no pueden ser alterados por el usuario como son: presión del reservorio, longitud y diámetro del restrictor de flujo. Sin embargo, otros parámetros sí pueden sufrir variaciones al variar las condiciones de utilización y por lo tanto alterar el funcionamiento del infusor:

1. Viscosidad de la solución medicamentosa: este factor va a depender del tipo de solución empleada (tipo de medicamento disuelto, tipo de diluyente empleado y concentración del mismo) y también de la temperatura de la solución, ya que la viscosidad disminuye al aumentar la temperatura y aumenta al reducirla.
- Tipo de diluyente: al variar el diluyente empleado con respecto a la solución de calibración la influencia sobre la velocidad de flujo será de hasta el +10% si se utiliza suero fisiológico en lugar de glucosa 5% y de hasta el -10% si se utiliza glucosa 5% en lugar de suero fisiológico.
- Temperatura: si se realiza la infusión a temperatura diferente a la de calibración (variará según el fabricante y el tipo de infusor, pero suele encontrarse entre 21-33°C). Por ejemplo, para los infusores Baxter la velocidad de flujo variará de la siguiente forma:
 - Por cada grado °C adicional sobre la temperatura de calibración, la velocidad de flujo aumentará un 2,3%
 - Por cada grado °C menos sobre la temperatura de calibración, la velocidad de flujo se reducirá un 2,3%.

2. Presión en el acceso del paciente que depende de:

- Longitud y diámetro del catéter o aguja utilizada para la administración, que será óptima para diámetros comprendidos entre 18 y 22 gauge o mayores (4 y 3 French). Si se utilizan tamaños más pequeños, la velocidad de flujo puede verse reducida notablemente.
- Tipo de vía de infusión: la velocidad de flujo será más lenta respecto a la infusión intravenosa cuando se utilicen las vías intraarterial, subcutánea o espinal y el porcentaje de variación dependerá de las condiciones del paciente.
- Colocación, es decir, posición del reservorio respecto al catéter del paciente. La velocidad nominal se alcanzará cuando ambos estén posicionados a la misma altura y variará según:
 - la velocidad de flujo disminuye un 0,5% aproximadamente por cada 2,54 cm que el infusor se sitúe por debajo del conector distal.
 - la velocidad de flujo aumenta un 0,5% aproximadamente por cada 2,54 cm que el infusor se sitúe por encima del conector distal.
- 3. Colocación del restrictor de flujo: debe estar directamente en contacto con la piel para poder así alcanzar la temperatura óptima de infusión, que suele oscilar entre 30-33°C . (2,3)
- 4. Volumen de llenado del reservorio elastomérico, que impacta en la presión que se genera en su interior. Así:
 - La velocidad de flujo óptima se obtiene cuando el infusor se llena entre el 81-100% del volumen nominal.
 - Entre el 61-81% del llenado puede incrementarse la velocidad de flujo entorno al 5% .
 - Y en general, por debajo del 60% de llenado puede incrementarse la velocidad de flujo entorno al 10% (2,3).

2.3. PREPARACIÓN DE UN INFUSOR

Para una preparación adecuada y obtener óptimos resultados, se recomienda seguir los siguientes pasos en la preparación de los infusores elastoméricos:

1. Realizar todas las operaciones en el área de preparaciones estériles del Servicio de Farmacia, bajo cabina de flujo laminar horizontal o vertical, según características intrínsecas de peligrosidad del medicamento a introducir y mediante una técnica aséptica.
2. Comprobar que la pinza del tubo de infusión está cerrada y el tapón del extremo distal correctamente cerrado.
3. Quitar el tapón del puerto de llenado.
4. En una jeringa Luer-lock, cargar el volumen de solución medicamentosa correspondiente a la dosis del paciente.
5. Sin utilizar agujas que podrían dañar el puerto de llenado, introducir la solución medicamentosa en el infusor conectando la jeringa al puerto de llenado mediante el sistema

- Luer-lock (enroscar la jeringa al puerto de llenado girándola en el sentido de las agujas del reloj).
6. Ejerciendo una presión firme y constante sobre el émbolo de la jeringa introducir en el infusor el volumen de solución medicamentosa deseado.
 7. Desconectar la jeringa del puerto de llenado desenroscándola en sentido contrario a las agujas del reloj.
 8. Realizar la misma operación con el volumen restante de solución diluyente (generalmente suero fisiológico o glucosa 5%) que se precise introducir para alcanzar un volumen de llenado adecuado para el correcto funcionamiento del infusor. Para realizar esta operación también puede ser útil el empleo de bombas de llenado semiautomáticas para soluciones medicamentosas.
 9. Tapar el puerto de llenado con su tapón correspondiente.
 10. Quitar el tapón del extremo distal del tubo de infusión y abrir la pinza para purgar el tubo.
 11. Confirmar visualmente que el flujo de solución por el tubo de infusión es adecuado y eliminar las burbujas de aire.
 12. Cerrar la pinza y colocar de nuevo el tapón del extremo distal del tubo de infusión.
 - * **Aspectos a considerar para el purgado de la línea de infusión:**
 - Antibióticos y medicamentos peligrosos: se recomienda introducir primero el diluyente en el dispositivo y realizar el purgado de la línea de infusión. A continuación, se introducirá el medicamento. Se evita así la posibilidad de contaminación de superficies en caso de goteo del conector de la línea de infusión.
 - Mezclas analgésicas: se recomienda introducir la mezcla en el dispositivo, y realizar el purgado de la línea con la mezcla analgésica. Así se logrará el inicio del efecto terapéutico en el momento de la conexión.
 13. Etiquetar adecuadamente.
 14. En este momento el infusor se encuentra listo para su uso. (2,3)

2.4. CUIDADOS DURANTE LA INFUSIÓN

Como vimos en los apartados anteriores hay un número considerable de factores que pueden influir en el correcto funcionamiento del infusor y ello repercutir en la efectividad del tratamiento. Durante la administración es importante revisar diferentes aspectos que van a ser determinantes para un adecuado tratamiento del paciente:

1. Comprobar que el catéter del paciente es permeable y de diámetro adecuado.
2. Comprobar que la temperatura a la que se está administrando el medicamento es adecuada. Es importante en el caso de medicamentos que se almacenen refrigerados, retirar de la nevera entre una y dos horas antes de la conexión al paciente, para que alcancen temperatura ambiente y se pueda iniciar la infusión correctamente. Tampoco es conveniente que se alcancen temperaturas muy elevadas, factor que habrá que tener en cuenta por ejemplo si el paciente tiene fiebre o se encuentra muy próximo a fuentes de calor como estufas o radiadores.

3. Comprobar la colocación del restrictor de flujo, que debe estar totalmente en contacto con la piel del paciente sin gasas u otros materiales entre ellos y que se encuentre colocado a la misma altura que el infusor.
4. Comprobar que el tubo de infusión no está acodado y que la pinza está abierta durante la infusión.
5. Mantener la vía de infusión limpia y realizar las curas y cambios de apósitos siguiendo los protocolos establecidos en cada centro.
6. Vigilar la zona de punción, observar si aparece enrojecida, dolorosa, edematosa, caliente o tumefacta, o si aparece cualquier otra alteración como una herida o hematoma. En ese caso, puede ser necesario cambiar la zona de punción. (2,3)
7. Controlar que la velocidad de infusión es la adecuada durante la administración, comprobando como se va reduciendo el volumen de medicamento remanente en el reservorio visualizando el indicador de volumen.
8. Una vez finalizada la infusión el reservorio elastomérico estará totalmente deshinchado. En ese momento desconectar el tubo de infusión del catéter del paciente y desechar el infusor (eligiendo el contenedor adecuado en función de las características de peligrosidad intrínseca del medicamento empleado) ya que se trata de dispositivos de un solo uso.
9. Prestar atención a la información que nos pueda aportar el paciente y sus cuidadores, ya que puede ser importante para detectar funcionamientos anómalos y errores de administración.

2.5. PROBLEMAS FRECUENTES Y POSIBLES SOLUCIONES (2)

PROBLEMA	ACCIONES
Velocidad baja o parada de la infusión	<p>COMPROBAR QUE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El restrictor de flujo se encuentra correctamente colocado y totalmente en contacto con la piel del paciente. • La viscosidad de la solución introducida era adecuada. • Si el infusor se almacena en nevera, comprobar que se atemperó hasta Tª ambiente antes de conectarlo al paciente. • El volumen de llenado era adecuado para una velocidad óptima. • El catéter del paciente tiene el diámetro adecuado y no está obstruido. • La pinza (clamp) está abierta y el tubo de infusión no está acodado. • Se realizó un purgado adecuado del tubo y del restrictor de flujo antes de utilizarlo. • La colocación del reservorio se encuentra a la misma altura que el catéter del paciente y el restrictor de flujo y no por debajo. • En caso de pacientes encamados o durante el sueño nocturno, comprobar la correcta colocación. En este caso puede ser una buena opción colocar el infusor debajo de la almohada. Evitar colocarlo en la mesilla de noche, colgando sobre la cabeza o en el suelo.
Velocidad alta	<p>COMPROBAR QUE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El infusor no se vea sometido a temperaturas más elevadas que las recomendadas (p.e: pacientes con fiebre o fuentes de calor próximas) • El restrictor de flujo se encuentra correctamente colocado y totalmente en contacto con la piel del paciente. • El volumen de llenado era adecuado para una velocidad óptima. • La colocación del reservorio se encuentra a la misma altura que el catéter del paciente y el restrictor de flujo y no por encima. • En caso de pacientes encamados o durante el sueño nocturno, comprobar la correcta colocación. En este caso puede ser una buena opción colocar el infusor debajo de la almohada. Evitar colocarlo en la mesilla de noche, colgando sobre la cabeza o en el suelo.
Rotura	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar almacenar los infusores bajo temperaturas extremas y/o expuestos directamente al sol o a rayos UV, ya que se puede dañar el material elastomérico del reservorio. • Evitar malas técnicas de llenado o transporte inadecuado. • Posible defecto en la fabricación del material.
Fugas	<ul style="list-style-type: none"> • Cerrar adecuadamente el puerto de llenado, el tapón y la pinza del tubo de administración al finalizar la preparación y secarlo.

2.6. VENTAJAS Y LIMITACIONES

La utilización de infusores elastoméricos ofrece diferentes ventajas como son:

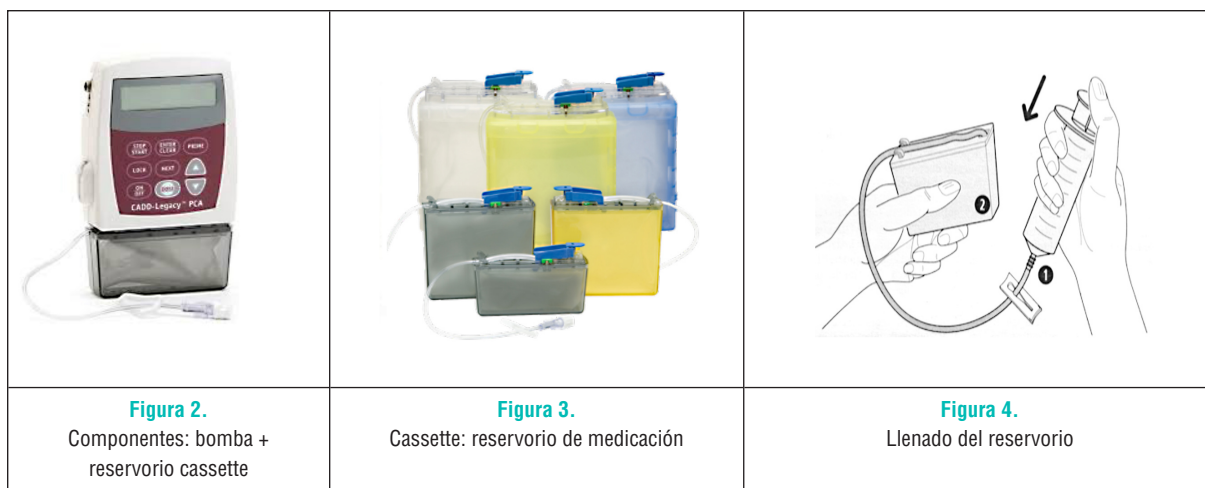
- Facilidad de manejo, ya que son ligeros, sencillos, silenciosos y no requieren una fuente de alimentación externa para su funcionamiento y como ya se comentó permiten la total movilidad del paciente, autonomía y confort, facilitando su reincorporación a la vida familiar, social y laboral, evitando además las posibles complicaciones de diversa naturaleza que supone el ingreso hospitalario convencional.
- Reducción de las cargas familiares y dependencias horarias principalmente si el paciente está a cargo de equipos de atención domiciliaria como las unidades de hospitalización a domicilio.
- Seguridad y esterilidad quedan garantizadas al ser preparados en los servicios de farmacia en condiciones asépticas, minimizando así la posibilidad de contaminación microbiana.
- Reducción errores de preparación al ser preparados por personal de enfermería con experiencia en su manejo.
- Reducción de la estancia hospitalaria, al permitir la administración parenteral de medicamentos sin necesidad de ingreso, con el consecuente ahorro económico para el sistema sanitario.
- El tratamiento ambulatorio domiciliario endovenoso (TADE) empleando la perfusión continua de antibióticos con eficacia tiempo-dependiente, permite maximizar la eficacia frente a bacterias multirresistentes con CMI altas al optimizar los parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos (4).

En cuanto a las principales limitaciones en la utilización de infusores elastoméricos para la administración de medicamentos vía parenteral son las derivadas de una velocidad de flujo pre-determinada, las posibles restricciones en el diluyente, la variabilidad en la duración de la infusión, la ausencia de alarmas de advertencia en caso de oclusiones o mal funcionamiento y la dificultad a la hora de obtener datos de estabilidad de los medicamentos en los infusores en las condiciones domiciliarias (2,4,5).

3 CASSETTES

Las bombas electrónicas portátiles son sistemas de infusión que utilizan una batería como fuente de alimentación (figura 2), para alimentar un mecanismo de bombeo de un fluido conectado a un reservorio (figura 3). El reservorio contiene el/los medicamentos a administrar, y se acopla a la bomba, la cual se programa (en mililitros, miligramos o microgramos por unidad de tiempo: minutos, horas, etc) para que libere el medicamento a una velocidad establecida. Es posible además programar la administración de bolus para la PCA. Los modelos más recientes disponen de biblioteca de fármacos y conexión inalámbrica. Estos dispositivos son programados por el profesional sanitario, tanto la infusión basal, como las dosis en bolo que puede administrarse el paciente.

La técnica para el llenado del reservorio de medicación tipo cassette es similar al caso de los infusores elastoméricos, utilizando una técnica aséptica, en cabinas de flujo laminar. Se seguirán los siguientes pasos (figura 4):



1. Llenar una jeringa con el volumen de medicamento y diluyente necesario.
2. Retirar la tapa protectora del tubo, y conectar la jeringa luer-lock al tubo (1). Llenar el reservorio de medicación hasta que esté lleno hasta la mitad (2).
3. Inclinar y rotar el reservorio hasta que las burbujas de aire se unan, y aspirar el aire. Con la jeringa con la punta dirigida hacia abajo, inyectar el resto del medicamento en el reservorio. Desconectar la jeringa de la conexión luer, y tapar el tubo con tapón luer-lock estéril (6).

3.1. VENTAJAS E INCONVENIENTES

VENTAJAS	INCONVENIENTES
Posibilidad de programación	Emite alarma sonora, en ocasiones incómoda para el paciente, especialmente durante el sueño
Dispone de alarmas de seguridad	Necesita batería como fuente de alimentación para su funcionamiento
Registro de dosis de PCA administradas	Posibilidad de errores de programación
Posibilidad de cambiar la velocidad de administración sin interrumpir la infusión o desconectar el sistema	Mayor peso
En analgesia permite ajustar de manera continua la dosis de acuerdo a la intensidad del dolor y a las necesidades del paciente.	

4 APLICACIONES CLÍNICAS DE INFUSORES Y CASSETTES

El empleo de infusores elastoméricos y reservorios de medicación tipo cassette tiene diferentes utilidades en la terapéutica tanto a nivel de hospitalización como de forma ambulatoria para el tratamiento de diferentes patologías. Existen múltiples tipos de dispositivos en el mercado, con diferente capacidad y velocidad de administración que se pueden adaptar a las necesidades de los pacientes y características de los medicamentos a administrar. Asimismo, las vías de administración que se pueden emplear son la vía intravenosa, intraarterial, subcutánea y epidural. Las aplicaciones más ampliamente extendidas en la actualidad son: terapéutica antiinfecciosa, quimioterapia oncológica, terapia analgésica y paliativa y quelación de hierro.

4.1. TERAPÉUTICA ANTIINFECCIOSA

El TADE (también conocido como OPAT, por sus siglas en inglés: *outpatient parenteral antimicrobial therapy*) se define como la administración de medicamentos antiinfecciosos parenterales a pacientes no ingresados en el hospital, con una duración de al menos dos dosis en días diferentes y constituye una estrategia de cuidados alternativos a ingreso hospitalario en pacientes con patología infecciosa. En España se suele realizar en el domicilio del paciente principalmente a través de las Unidades del Hospital a Domicilio (UHD) o bien de forma ambulatoria.

La administración de antimicrobianos intravenosos en el domicilio se describió por primera vez en 1974 en niños con fibrosis quística y ha crecido rápidamente como alternativa a la hospitalización. Varios factores han contribuido a este crecimiento, como son la contención de costes, el desarrollo de antimicrobianos que se puede administrar una o dos veces al día, avances en acceso vascular, desarrollo de nuevos sistemas de administración y buena aceptación y/o preferencia tanto por parte de los pacientes como de los profesionales de la salud.

Algunas revisiones sistemáticas recientes han descrito más de 60.000 episodios de TADE sin encontrar diferencias en la duración del tratamiento o efectos adversos en comparación con pacientes hospitalizados. Otros aspectos favorables identificados por los pacientes es la percepción de mayor bienestar al permanecer en casa en lugar de la hospitalización y el aumento de su tiempo libre y autonomía.

Se han tratado una gran variedad de infecciones con TADE, siendo la infección de piel y partes blandas complicada la más frecuente, así como también osteomielitis, infección urinaria complicada, endocarditis, bacteriemia e infecciones respiratorias.

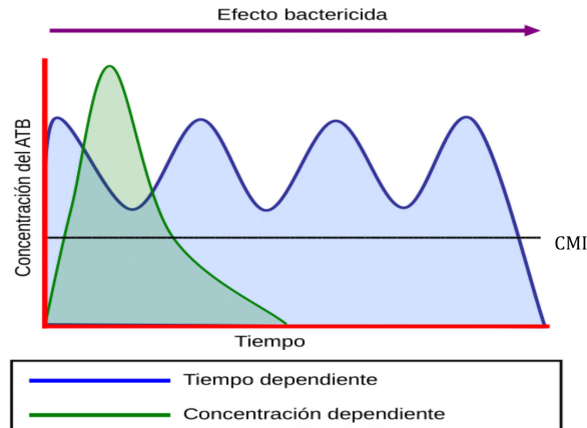
Como puntos clave a la hora de poder realizar el TADE, encontramos como un requisito básico el disponer de un equipo de salud con experiencia adecuada, como el de las Unidades de Hospitalización a Domicilio, que permiten el tratamiento ambulatorio y el control de situaciones complejas como son los procesos infecciosos, que a menudo requieren una estancia hospitalaria prolongada debido a la necesidad de terapia intravenosa sin una alternativa oral eficaz. Sin el TADE, estos pacientes carecerían de otra alternativa que no fuese permanecer hospitalizados hasta finalizar el tratamiento antiinfeccioso.

A la hora de iniciar un TADE es importante conocer las características del paciente, de la infección a tratar y también del medicamento a administrar. En el tratamiento de las infecciones graves, la elección del antibiótico y su dosificación están determinados por factores relacionados al microorganismo, el fármaco y el estado de salud del paciente. La relación de algunos parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos como la concentración plasmática máxima alcanzada ($C_{máx}$), el área bajo la curva (ABC) y la concentración mínima inhibitoria del microorganismo (CMI) son determinantes a la hora de seleccionar el fármaco y su posología. Según la influencia de estos parámetros en la eficacia antimicrobiana, los antibióticos se clasifican principalmente en dos grandes grupos:

- Antibióticos tiempo-dependientes (betalactámicos, glucopéptidos, macrólidos, etc), la eficacia depende del tiempo que la concentración plasmática de fármaco se encuentre por encima de la CMI del microorganismo causante de la infección y pueden requerir ajustes en el tiempo de infusión.

- Antibióticos concentración-dependientes (aminoglucósidos, fluoroquinolonas, daptomicina, metronidazol, etc), la eficacia depende de la relación ABC/CMI y C_{max}/C_{MI} y en general se administran en perfusiones cortas para maximizar la eficacia (7).

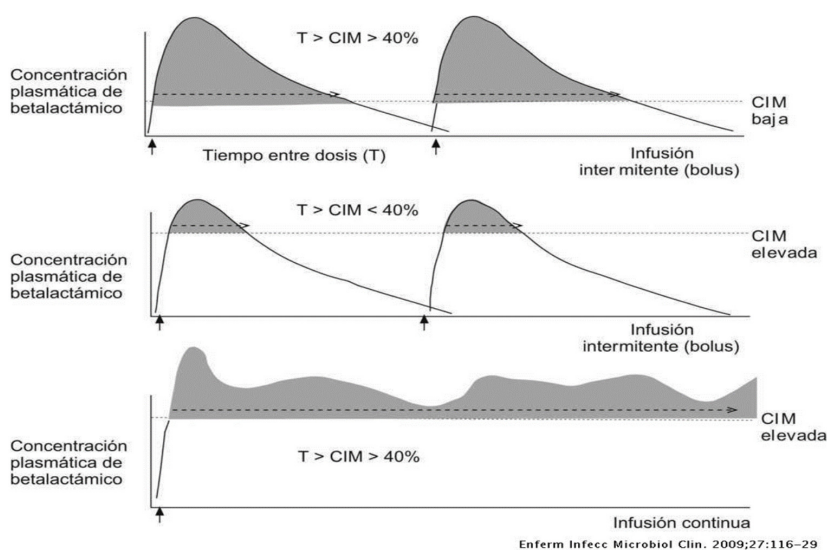
Figura 5. Imagen tomada de: <https://slideplayer.es/slide/3297286/>



Para la administración domiciliar de antibióticos concentración-dependientes se utilizan generalmente infusores de corta duración y pequeño volumen, por ejemplo, los aminoglucósidos diluidos en 100 mililitros a administrar en treinta minutos. En cambio para los antibióticos tiempo-dependientes, se suelen utilizar infusores de mayor volumen, entorno a 250 mililitros y perfusiones continuas de veinticuatro horas. El objetivo de la perfusión continua utilizada para la administración de los antibióticos tiempo-dependientes, principalmente betalactámicos, es optimizar la relación pk/pd y maximizar así la eficacia bactericida (4). En la figura 6 se puede observar para la variación del parámetro ABC/CMI al comparar la administración en perfusión intermitente frente a continua.

La principal utilidad de la administración continua de betalactámicos es el tratamiento de microorganismos con alto perfil de resistencias que tienen por tanto CMI altas, precisando alcanzar concentraciones plasmáticas elevadas de antibiótico para un óptimo efecto bactericida (7).

Figura 6. Tomada de: *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:116-29



En este sentido, el empleo de betalactámicos en perfusión continua se dirige principalmente al tratamiento de infecciones respiratorias, urinarias, de piel y partes blandas, bacteriemias, osteomielitis e infecciones abdominales principalmente causadas por microorganismos multirresistentes entre los que frecuentemente se encuentran *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp* y *Klebsiella pneumoniae OXA-48* además de otras variedades de bacilos gramnegativos y cocos grampositivos como *Staphylococcus spp.* y *Streptococcus spp.* Así por ejemplo, entre los betalactámicos más empleados para el tratamiento de bacterias multirresistentes en perfusión continua encontramos piperacilina-tazobactam a dosis comprendidas entre 12 y 16 gramos/día, meropenem a dosis de 3 a 6 gramos/día o ceftazidima a dosis de 6 gramos.

En la preparación de cualquier tipo de infusor elastomérico, la implicación del servicio de farmacia es fundamental en aspectos tales como: tiempos de estabilidad de los medicamentos, efectos adversos, interacciones, monitorización farmacocinética en el caso de antibióticos, selección de los volúmenes de dilución dependiendo en la concentración máxima posible, así como selección del dispositivo más adecuado para el paciente, estabilidad en la habitación (temperatura ambiente) o refrigerado, registro de incidencias, etc. Además, su preparación en ambiente controlado (cabinas de flujo laminar/salas blancas) es fundamental para garantizar la ausencia de contaminación microbiológica al prepararse frecuentemente las dosis necesarias para varios días. También se ha demostrado un menor tiempo de preparación de la dosis en el servicio de farmacia en comparación con las unidades de enfermería.

El eje central del proceso TADE es el paciente, y tanto ellos como su cuidador deben estar debidamente informados, conocer el manejo de la técnica de infusión y comprender los beneficios y riesgos y las posibles complicaciones del TADE así como las acciones requeridas en su caso. Este aspecto es muy relevante ya que en la literatura algunos autores señalan que el TADE produce ansiedad en los pacientes. En esta línea, la administración del TADE a través de las unidades de hospitalización a domicilio permite la conciliación de vida familiar de los pacientes y la administración de medicamentos vía parenteral. El caso particular del TADE en perfusión continua permite que el personal de enfermería recambie el dispositivo sin necesidad de intervención del paciente o de la familia además de la realización de las pertinentes curas y/o mantenimiento del catéter en caso necesario. Estas características hacen que se reduzca la dependencia horaria, y las cargas familiares al evitar manipulaciones innecesarias y proporciona a los pacientes mayor movilidad, autonomía y confort además de reducir la estancia hospitalaria con la consecuente mejora de la calidad de vida del paciente que va acompañada de un importante ahorro económico para el sistema sanitario como se ha observado en estudios recientes en España (7).

A continuación se muestran algunos ejemplos de los antibióticos más habitualmente empleados en el TADE, estabilidad y condiciones de conservación.

Tabla 1. Ejemplos de infusores de antibióticos, estabilidad y condiciones de conservación (8,9,10)

Medicamento	Diluyente	Concentración	Volumen infusor	Velocidad infusor	Duración de la perfusión	Estabilidad y conservación
Amikacina	SSF	5-15 mg/ml	100 ml	200 ml/h	30 min	28 d N
Tobramicina	SSF	1-10 mg/ml				10 d N
Gentamicina	SSF o SG5%	0,5-5 mg/ml				10 d N, 48 h TA
Cloxacilina	SSF	10 mg/ml				18 d N, 24 h TA
Piperacilina-Tazobactam	SSF	20-40 mg/ml				7 d N
Imipenem	SSF	5 mg/ml				3 d N
Meropenem	SSF	4-20 mg/ml				5 d N
Ceftazidima	SSF	10-20 mg/ml				10 d N
Ceftriaxona	SSF	10-20 mg/ml				21 d N
Cefepime	SSF	10-50 mg/ml				120 ml
Ceftazidima	SSF	10-50 mg/ml	10 d N			
Piperacilina-Tazobactam	SSF	50-100 mg/ml	7 d N			
Cefazolina	SSF	10-50 mg/ml	10 d N; 24 h TA			

D: días; TA: Tª ambiente; N: nevera; PL: proteger de la luz; SSF: suero salino fisiológico;

SG5%: suero glucosado 5%.

*** Período de validez y caducidad:**

- Los datos de estabilidad aquí señalados, se basan en datos de estabilidad físico-química y realización posterior de una validación microbiológica realizada por el Servicio de Farmacia CHU A Coruña tras la preparación de los infusores en zona de ambiente controlado.
- Cuando no se hayan realizado ensayos de esterilidad, se establecerá un plazo de validez microbiológica aplicando los criterios de la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en los Servicios de Farmacia (GBPP), teniendo en cuenta el nivel de riesgo de la preparación y siempre que la estabilidad físico-química lo permita. En caso de establecer períodos de validez microbiológicos superiores a los recomendados por la GBPP, el servicio de farmacia debería validar dicho período mediante la realización de ensayos de esterilidad y nunca sobrepasando la estabilidad físico-química.

4.2. TRATAMIENTO DEL DOLOR

El abordaje en el tratamiento del dolor tanto agudo como crónico continua siendo un reto en la atención a los pacientes . La utilización para su control tanto de infusores elastoméricos como cassettes ha permitido el acceso de forma sencilla a diferentes modalidades para el control del dolor agudo postoperatorio, dolor crónico y dolor oncológico. Estos dispositivos permiten la administración de un medicamento o mezclas de medicamentos en las siguientes modalidades de administración:

Analgesia intravenosa en infusión continua
Analgesia intravenosa en infusión continua + PCA
Analgesia epidural en infusión continua
Analgesia epidural en infusión continua + PCA
Analgesia subcutánea en infusión continua
Analgesia intratecal
Bloqueo de nervios periféricos en el sitio quirúrgico

El dolor no tratado deriva en ansiedad, trastornos del sueño e inmovilidad que lleva a un aumento de su percepción y a una disminución de la capacidad de controlarlo. El tratamiento del dolor no solo tiene como objetivo conseguir mayor confort y satisfacción del paciente, sino también disminuir o evitar las complicaciones.

La elección del tratamiento analgésico adecuado, vía y técnica de administración están condicionados por la situación clínica del paciente, la intensidad y origen del dolor, y en el caso del dolor agudo postoperatorio, por el tipo de cirugía. En situaciones en las que el dolor no se puede controlar, es necesario utilizar técnicas complejas como la analgesia locoregional o espinal.

Los medicamentos analgésicos utilizados habitualmente en dispositivos portátiles, y para los que están disponibles datos de estabilidad en los mismos son:

OPIOIDES	Morfina Fentanilo Sufentanilo Remifentanilo Oxicodona
BENZODIAZEPINAS	Midazolam
COADYUVANTES	Ketamina Haloperidol Hioscina Metoclopramida
ANESTÉSICOS LOCALES	Bupivacaina Ropivacaina Levobupivacaina

El **dolor agudo postoperatorio** se caracteriza por su duración limitada, disminuye con el tiempo, y es prevenible y tratable. Sin embargo, su control inadecuado puede dar lugar a complicaciones con incrementos en la morbilidad. Los objetivos del manejo del dolor perioperatorio son aliviar el sufrimiento, lograr una movilización temprana después de la cirugía, reducir la duración de la estancia hospitalaria y lograr la satisfacción del paciente. Los regímenes de control del dolor deben tener en cuenta la situación clínica, psicológica y física del paciente, la edad, el nivel de miedo o ansiedad el procedimiento quirúrgico, la preferencia personal y la respuesta a los medicamentos administrados. La estrategia óptima para el control del dolor perioperatorio consiste en una terapia multimodal para minimizar la necesidad de opioides. El concepto de analgesia multimodal implica la asociación de varios grupos de medicamentos de modo que se reduzcan las dosis totales de cada grupo, incluso combinando varias vías de administración.

En el **dolor crónico** la infusión de analgesia de manera continua reduce la aparición de picos de dolor irruptivo y mejora la calidad de vida del paciente. Los dispositivos portátiles son de fácil manejo para el paciente y sus cuidadores y aumentan su independencia. Además no dependen de múltiples administraciones horarias de medicamentos.

Es posible instaurar mediante los dispositivos portátiles un **régimen de PCA** (analgesia controlada por el paciente). Se puede utilizar para tratar el dolor crónico, agudo, postoperatorio, y durante el parto. En el caso de cassettes, la PCA es programada por el profesional sanitario en la bomba que controla el reservorio. La PCA se limita a un intervalo de interrupción programado, dentro del cual las posteriores solicitudes son ignoradas, o bien solo se permite un número acu-

mulativo de dosis durante un intervalo de tiempo establecido. Las dosis en bolo se ajustan para evitar sobredosificación, y la infusión continua permite mantener concentraciones en sangre del analgésico. Los sistemas de PCA pueden utilizarse por distintas vías de administración como ya se comentó anteriormente, como la endovenosa, subcutánea, epidural, o para técnicas de analgesia regional, ya sean bloqueos de nervios periféricos o infusiones en el sitio quirúrgico. En los tres casos, es posible la administración de una dosis continua basal, dosis de PCA y en el caso de utilizar reservorios cassette, bolos intermitentes programados. Estas tres modalidades de administración pueden realizarse de forma individual, o combinados ente sí.

Las principales complicaciones de la PCA por vía intravenosa son: flebitis y bacteriemia, lo que limita la movilidad del paciente, dando lugar a recuperaciones más lentas y la posibilidad de que surjan más complicaciones postoperatorias.

La **analgesia controlada por el paciente vía epidural** da lugar a una analgesia rápida sin exposición sistémica a los fármacos, y permite que sea el propio paciente el que se administre una dosis cuando lo necesite. A través de la vía epidural pueden administrarse tanto opioides como anestésicos locales, lo que es una alternativa para pacientes sensibles a los efectos secundarios de los opioides.

El **bloqueo de nervios periféricos e infusiones en el sitio quirúrgico** incluye una variedad de técnicas que permiten igualmente buen control del dolor sin exposición sistémica a los fármacos, y que se diferencian en la localización del catéter. La analgesia puede ser directamente liberada en la incisión quirúrgica, intraarticular o perineural.

Para el **dolor durante el parto**, se utiliza habitualmente técnicas de analgesia neuroaxial. Los medicamentos utilizados suelen incluir una combinación de anestésico local diluido y un opioide. El objetivo debe ser utilizar la dosis total efectiva más baja de fármacos para minimizar el bloqueo motor, evitar la hipotensión, minimizar la transferencia de fármacos a la placenta y reducir la posibilidad de toxicidad por anestésico local. La combinación de anestésico local con opioide permite el uso de dosis más bajas de cada clase de fármaco. Algunos ejemplos de estas combinaciones se recogen en la tabla 2.

Tabla 2. Ejemplos de medicamentos utilizados como analgésicos durante el parto (8)

MEDICAMENTO	ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD	CONTENEDOR
Bupivacaina 6,75 mg/ml + Sufentanilo 5 mg/mL Suero Salino Fisiológico	93 días a 5°C 7 días a 33 °C Estabilidad combinada total: 100 días	Infusor elastomérico (Baxter)
Bupivacaina 0,44 mg/mL + Fentanilo 1,25 mcg/mL Suero Salino Fisiológico	30 días nevera o temperatura ambiente, seguido por 48 h a 30°C	Cassette (Farmacia)
Bupivacaina 1,25 mg/mL + Fentanilo 20 mcg/mL Suero Salino Fisiológico	30 días Temperatura ambiente o en nevera	Cassette (Farmacia)

Las **mezclas de medicamentos** son habituales en el uso de infusores / cassettes. Las posibilidades de precipitación en general, aumentan proporcionalmente con el número de medicamentos que se mezclan, y con las concentraciones empleadas. Factores a considerar y que pueden afectar la estabilidad de las mezclas son el pH (los medicamentos que presentan pH similar suelen ser compatibles, siendo los más alcalinos los que a menudo muestran mayor

problema de compatibilidad ya que la mayoría de las soluciones son ácidas), la temperatura, la luz, el calor y el volumen de diluyente pueden afectar a las mezclas. Sin embargo, hay pocos estudios bien diseñados en donde se determinen claramente las compatibilidades entre medicamentos en dispositivos portátiles (infusores elastoméricos o cassettes). Una de las combinaciones utilizadas más frecuentemente en dispositivos portátiles es morfina + midazolam. La estabilidad de esta mezcla depende de la concentración de ambos medicamentos, el diluyente y las condiciones de almacenamiento (por ejemplo: midazolam 0,23 mg/mL + morfina 0,34 mg/ml, a temperatura ambiente, expuesto a la luz, el midazolam sufre degradación del 18% en 48 horas) (8,11).

Tabla 3. Ejemplos de mezclas de medicamentos preparados en elastómeros o cassette (8)

MEDICAMENTO	ALMACENAMIENTO	ESTABILIDAD	TIPO DE CONTENEDOR
Morfina 0,3 mg/mL + Midazolam 0,15 mg/mL SSF, SG5%	Temperatura ambiente, expuesto a la luz	15 días	Infusor (Baxter)
Morfina 0,34 mg/mL + Midazolam 0,23 mg/mL SSF,	Nevera, protegido de la luz	60 días	Infusor (Baxter)
Morfina 25 mg/mL + Ketamina 25 mg/mL SSF	—	6 días	Cassette
Morfina 1,68 mg/mL + Midazolam 0,5 mg/mL SSF	Temperatura ambiente protegido de la luz	7 días	Infusor (Baxter)
Morfina 1,68 mg/mL + midazolam 0,5 mg/mL SSF + Haloperidol 0,21 mg/mL + Metoclopramida 1,11 mg/mL + Hioscina 1,68 mg mL SSF (x) (*)	Temperatura ambiente protegido de la luz	7 días	Infusor (Baxter)
Morfina 5 mg/mL + midazolam 1,5 mg/mL SSF + Haloperidol 0,62 mg/mL + Metoclopramida 3,33 mg/mL + Hioscina 15 mg mL SSF (*)	Temperatura ambiente protegido de la luz	7 días	Infusor (Baxter)
Morfina 17,9 mg/mL + Metoclopramida 9,1 mg/mL Sin diluyente	Temperatura ambiente	10 días	Cassette (Pharmacia)

SSF: suero salino fisiológico; SG5%: suero glucosado al 5%

(*) Se ha verificado la compatibilidad de morfina y midazolam en combinación de 3, 4 o 5 medicamentos en infusores subcutáneos con haloperidol, con o sin metoclopramida, con o sin hioscina. Los autores además han estudiado la posibilidad de añadir dexametasona, lo que mostró incompatibilidad. La principal causa es incompatibilidad de dexametasona con haloperidol o midazolam, debido a la reducción del pH de la mezcla que produce el precipitado inmediato. En ninguna de las mezclas se usó simultáneamente morfina y tramadol. A pesar de que dexametasona y morfina no precipitaron, se recomienda precaución en su manejo pues al disminuir el pH de la mezcla con la adición de morfina, puede desestabilizarla y precipitar (8).

4.3. ONCOLOGÍA

Hoy en día, los dispositivos portátiles de infusión se utilizan en pacientes oncológicos tanto para la administración del tratamiento analgésico como quimioterápico. La administración en perfusión continua da lugar en ciertos casos a un incremento de la eficacia antitumoral al actuar de manera constante en las células en fase de replicación. Además se consigue una reducción de la toxicidad en algunos medicamentos perfundidos de esta forma, frente a la administración intermitente, ya que evita picos en la concentración plasmática, permitiendo la administración

de dosis altas de medicamento con menor toxicidad para el paciente. Entre las patologías que en oncología se tratan con infusión continua destacan todos los esquemas con 5-fluorouracilo y trabectedina, (cáncer colo-rectal metastásico, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, sarcomas, carcinoma gástrico, adenocarcinoma esofágico, cáncer metastásico de páncreas...)

Estudios más recientes han publicado resultados de la implementación de un programa de administración de quimioterapia para el tratamiento de leucemia aguda y linfoma en el medio ambulatorio, mediante cassettes (CADD-Solis infusion pump, Smiths Medical) que incluye carmustina, etopósido, citarabina y melfalan. Los autores muestran que la administración mediante bombas portátiles programadas fue segura, los pacientes presentaron una elevada satisfacción, y se redujeron camas de hospitalización. En relación a la seguridad, se han detectado errores menores en el funcionamiento en el 2% de las infusiones y la mitad de ellos se pudieron resolver mediante una llamada telefónica .

Actualmente la administración de medicamentos citotóxicos mediante sistemas portátiles en el medio ambulatorio forma parte de los esquemas habituales de tratamiento. Este es el caso de 5-fluorouracilo, que ha mostrado eficacia y menor tasa de efectos adversos (trombocitopenia, neutropenia, sepsis neutropénica, diarrea, estomatitis, vómitos), buena tolerancia frente a la administración en bolo (12,13,14).

En la tabla 4 se muestran algunos ejemplos de terapia oncológica y estabilidades en función de la concentración y condiciones de conservación, tanto en elastómeros como en cassettes.

Tabla 4. Ejemplos de infusores o cassettes en tarapia oncológica (8,10)

MEDICAMENTO	ALMACENAMIENTO	ESTABILIDAD	CONTENEDOR
5-Fluoruracilo 35 y 44 mg/mL SSF	21-25°C, expuesto a la luz	28 días	Elastómero
5-Fluoruracilo 35 y 44 mg/mL SSF	30 °C, expuesto a la luz	3 días	Elastómero
Ifosfamida 10 mg/mL, SSF	4 y 25°, expuesta y protegida de la luz	8 días	Cassette (Pharmacia)
Ifosfamida 20, 40 y 80 mg/mL SSF	35°	8 días	Cassette (Pharmacia)
Lenograstim 2,63 mcg/mL SSF	—	14 días	Elastómero
Ondansetron 0,03 y 0,3 mg/mL SSF y SG5%	4°C, expuesto a la luz	14 días	Elastómero
Trabectedin dosis diluida en 500 mL SSF, SG5%	Tª ambiente, nevera	30 horas después de la reconstitución del polvo liofilizado	PVC, PE, PES PE/PP
Topotecan 0,01; 0,025; 0,05 mg/mL	Tª ambiente, nevera	28 días PL 17 días expuesto a la luz	Elastómero (Baxter Infusors LV 2)
Mesna 10 mg/mL SG5%	Tª ambiente, nevera	14 días a Tª ambiente 28 días nevera	Elastómero (ReadyMed)

PVC: Cloruro de polivinilo; PE: polietileno; PP: polipropileno; PES: polietersulfona.

4.4. QUELACIÓN DE HIERRO

El tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro (hemosiderosis por transfusión, hemocromatosis idiopática), sobrecarga por hierro asociada a porfiria o sobrecarga por aluminio en pacientes con insuficiencia renal terminal), incluye el tratamiento con quelantes de hierro. La eficacia de tratamiento con quelantes de hierro, concretamente la deferoxamina, depende de la dosis y del tiempo de perfusión, observando mejores respuestas en pacientes tratados con perfusión

continua que en aquellos con dosis intermitentes. Un factor limitante es la dependencia de la administración parenteral, sin embargo con el desarrollo de dispositivos portátiles hacen que la administración parenteral sea cómoda.

La preparación de las dosis se realiza en el servicio de farmacia, y su aplicación en dispositivos portátiles viene recogida en la ficha técnica de la deferoxamina, con administración subcutánea a una concentración de 95 mg/mL, diluyendo la deferoxamina en agua. Existen dispositivos específicos para la preparación de infusores elastoméricos, con tiempos de perfusión de 12 horas. En la tabla 5 se recogen algunos ejemplos de estabilidad y condiciones de conservación tras la preparación del dispositivo en condiciones asépticas en el servicio de farmacia. Una vez elaborado, puede ser entregado al paciente ambulante, proporcionando información oral y escrita. En el anexo I se recoge un ejemplo de información al paciente.

Tabla 5. Ejemplos de concentración, estabilidad y condiciones de conservación de deferoxamina en dispositivos portátiles de administración de medicamentos (8,10)

MEDICAMENTO	CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD	TIPO DE DISPOSITIVO
Deferoxamina 90 mg/mL agua para inyección	15 días a 5°C 3 días días a 25 °C 7 días a 33 °C Estabilidad combinada total: 25 días	Singleday Infusor (Baxter)
Deferoxamina 100-200 mg/mL agua para inyección	10 días a 25 °C	Singleday Infusor (Baxter)
Deferoxamina 100 mg/mL agua para inyección	21 días a temperatura ambiente	Dosi-Fuser (Leventon)

4.5. INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA

La sobrecarga de líquidos es la principal causa de morbilidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca y es responsable de la mayoría de las descompensaciones. Los enfoques terapéuticos tradicionales para el tratamiento de estos pacientes incluyen el ingreso hospitalario y la administración de diuréticos de asa intravenosos. La utilización de diuréticos como la furosemida subcutánea se restringía al entorno de cuidados paliativos, sin embargo más recientemente están disponibles algunos estudios con resultados prometedores de eficacia y seguridad de las estrategias terapéuticas con la infusión continua subcutánea de furosemida domiciliaria para el tratamiento de pacientes con empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, en los que la vía oral no es suficiente para alcanzar una adecuada descongestión.

En la tabla 6 se describe algún ejemplo de estudio de estabilidad de la furosemida preparada en infusor elastomérico (15).

Tabla 6. Furosemida preparada en infusor elastomérico

MEDICAMENTO	CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD	TIPO DE DISPOSITIVO
Furosemida 0,5 a 10 mg/mL en suero salino fisiológico	7 días a 5°C 2 días a 33 °C Estabilidad combinada total: 9 días	Folfusor (Baxter)
<p>Consideraciones galénicas: la furosemida disponible en España es una solución de pH 9 aproximadamente, sin capacidad tampón. El principio activo puede precipitar a pH menor de 7. Si la solución está diluida debe tenerse especial cuidado en asegurar que el pH de la solución sea neutro o ligeramente alcalino.</p> <p>Atención farmacéutica: Debido al pH de la solución, se pueden producir molestias en el lugar de la inserción subcutánea, por lo que se debe de hacer hincapié en el seguimiento de efectos adversos en el lugar de la inyección, además del seguimiento de alteraciones electrolíticas o deterioro/ empeoramiento de la función renal.</p>		

PROTOCOLO DE ELABORACIÓN EN LOS DISPOSITIVOS PORTÁTILES DE ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS

El farmacéutico, como profesional sanitario experto en elaboración y preparación de mezclas parenterales de medicamentos, debe de tener en cuenta los siguientes aspectos al revisar en la bibliografía la estabilidad de un medicamento o mezclas de medicamentos a la hora de elaborar un protocolo:

- La bibliografía consultada hará referencia a la/las concentraciones, o al rango de concentraciones del medicamento/s a estudio
- El disolvente utilizado (habitualmente suero salino fisiológico, pero también, agua para Inyección, suero glucosado al 5% ...)
- La temperatura de estudio. Se tendrá en cuenta si se ha procedido a su uso inmediato o a su almacenamiento (refrigerado, temperatura ambiente, temperatura corporal)
- Tiempo total y/o parcial de utilización segura del medicamento en el envase evaluado, asumiendo unas condiciones microbiológicas correctas durante la preparación de la mezcla y a lo largo de todo el estudio
- Contenedor, teniendo en cuenta el tipo de plástico del mismo (por ejemplo cassette CADD Smiths Medical y sus alargaderas contiene PVC (con DEHP), plástico ABS y polipropileno, el elastómero de laboratorio Baxter contiene poliisopreno, etc)
- Las pruebas habituales de un estudio de estabilidad son: color de la solución, inspección de partículas, pH, concentración del medicamento (rango de aceptación 90-110% USP 90-110% y BP 95-105%)

Aspectos a considerar para el purgado de la línea de infusión:

- **Antibióticos y medicamentos peligrosos:** se recomienda introducir primero el diluyente en el dispositivo y realizar el purgado de la línea de infusión. A continuación, se introducirá el medicamento. Se evita así la posibilidad de contaminación de superficies en caso de goteo del conector de la línea de infusión.
- **Mezclas analgésicas:** se recomienda introducir la mezcla en el dispositivo, y realizar el purgado de la línea con la mezcla analgésica. Así se logrará el inicio del efecto terapéutico en el momento de la conexión.

Período de validez y caducidad:

- Se establecerá un plazo de validez microbiológica aplicando los criterios de la GBPP siempre que la estabilidad físico-química sea igual o mayor. En caso de establecer períodos de validez microbiológicos superiores a los recomendados por la GBPP, el servicio de farmacia debería de validar dicho período mediante la realización de ensayos de esterilidad y nunca sobrepasando la estabilidad físico-química.

5 SELLADO ANTIBIÓTICO DE CATÉTERES

Los catéteres venosos centrales son la principal causa de bacteriemias nosocomiales. Hasta el 30% de las bacteriemias hospitalarias tiene como foco un catéter, con una elevada morbimortalidad. Se ha relacionado con mortalidad entre 12-25%, y un incremento en la estancia hospitalaria de 6,5 días y con un coste asociado de 18 a 30.000 € / episodio. El tratamiento tradicional consiste en la retirada del catéter y la administración sistémica de antibióticos. Sin embargo, la retirada del catéter no siempre es posible, especialmente en pacientes con acceso vascular limitado, o en pacientes con catéteres venosos centrales permanentes (por ejemplo, hemodiálisis, quimioterapia u otro tratamiento inmunosupresor, nutrición parenteral, etc). Por ello se han propuesto vías alternativas como es el sellado antibiótico de catéteres (16,17).

La técnica del sellado consiste en administrar dentro de la luz del catéter una elevada concentración de antimicrobiano, durante un tiempo que oscila entre 6 a 12 horas, pudiendo llegar a 24 horas, o en el caso de catéteres de diálisis hasta 48 horas, aunque hasta la fecha este tiempo no está bien establecido.

La concentración del antibiótico administrada debe de ser lo suficientemente elevada para alcanzar 100 a 1.000 veces la CMI del microorganismo. El sellado debe de ir acompañado siempre de un tratamiento antibiótico sistémico adecuado.

Según el informe ENVIN-HELICS de 2019, en pacientes de UCI, los microorganismos causantes de bacteriemias asociadas a catéter son bacterias Gram + (57,48%), bacilos Gram – (31,76%) y hongos (10,76%), y los antibióticos con los que se realiza el sellado dependerán del germen causante (18).

Un problema adicional son los biofilms o biocapas que forman los microorganismos en la luz del catéter lo que dificulta la penetración del antibiótico. Las bacterias del biofilm son tolerantes

a los antibióticos, y pueden sobrevivir incluso a altas concentraciones. Por lo tanto, los antibióticos sistémicos pueden curar la bacteriemia relacionada con el catéter, pero la fuente de infección no puede ser erradicada a menos que el dispositivo sea retirado, o se utilice el tratamiento endoluminal mediante la técnica de sellado antibiótico.

El manejo clínico de la infección relacionada con el catéter requiere la toma de decisiones sobre la necesidad de retirar el catéter y administración de antimicrobianos. Las indicaciones de realizar sellado antibiótico depende de al menos tres factores fundamentales: el tipo de catéter, el agente causante de la infección y el estado clínico del paciente. Según las guías IDSA para el tratamiento de la infección relacionada con el catéter publicadas en 2009 y que son de referencia actualmente, la indicación para el sellado antibiótico es en infecciones no complicadas producidas por (19,20,21):

- Enterococcus: Se puede mantener el catéter y utilizar antibióticos sistémico 7 a 10 días + sellado de catéter 7 a 10 días. Retirar catéter si deterioro clínico persistente o recaída de la bacteriemia
- Staphylococcus coagulasa negativo. Se puede mantener el catéter y utilizar antibiótico sistémico 10 a 14 días + sellado de catéter 10 a 14 días. Retirar el catéter si deterioro clínico persistente o recaída de la bacteriemia
- Bacilos Gram negativo: el sellado, o la retirada del catéter está condicionada a la situación clínica del paciente.

Objetivo del sellado antibiótico: evitar la retirada del catéter, especialmente los catéteres venosos permanentes; disminuir el riesgo, el tiempo y el coste asociado a la retirada del catéter venoso central, que en la mayoría de los casos se realiza de forma quirúrgica.

Medicamentos utilizados en el sellado: actualmente existen pocas guías clínicas con recomendaciones claras sobre los medicamentos utilizados en el sellado, debido a la falta de evidencia científica por la carencia de ensayos clínicos, y por ello se basan en opiniones de expertos. El sellado de catéter se acompañará siempre de tratamiento sistémico, teniendo en cuenta que el paciente no presente hipersensibilidad al antibiótico. En la bibliografía se describen los antibióticos utilizados más frecuentemente en el sellado antibiótico son los siguientes (18,19):

- Gram positivos, cocos/bacilos: vancomicina, daptomicina, cefazolina, teicoplanina.
- Gram negativos: gentamicina, amikacina, ceftazidima, ciprofloxacino, levofloxacino.
- Cándida: anfotericina B liposomal.

La adición de anticoagulantes a las soluciones de sellado tiene como objetivo evitar trombosar el catéter y mejorar la penetración del antibiótico en el biofilm. Sin embargo su uso no carece de controversias como lo indica recientemente la guía francesa publicada en 2020 en la que no se recomienda su adición por falta de evidencia científica. Actualmente en la práctica clínica habitual es frecuente la utilización de heparina combinada con antibióticos

Técnica del sellado: instilar 2-5 mL dependiendo del catéter, en todas las luces, durante 12 a 24 horas. Se recomienda el recambio cada 24 horas, o postdiálisis. Previo al siguiente sellado, se procederá a extraer los restos de solución que queden en cada luz del mismo. La duración del tratamiento: suele ser de 7 a 14 días. Si es posible, se evitará utilizar el catéter y utilizar vía periférica durante el sellado.

Reacciones adversas: se han descrito un número mínimo de efectos adversos, como la posibilidad de inducción de resistencias a los antimicrobianos, aparición de microembolias (teóricamente), molestias locales en el momento del sellado y complicaciones derivadas de la persistencia de la bacteriemia.

Preparación del sellado: se llevará a cabo en el servicio de farmacia, en ambiente controlado (cabina de flujo laminar/sala blanca).

Envasado en unidosis en jeringas de 5 mL, con tapón luer-lock estéril y bolsa fotoprotectora si procede. El la etiqueta debe de figurar:

- Nombre del paciente y unidad clínica
- Antibiótico y concentración. Heparina (si contiene) y concentración
- Diluyente
- Lote, fecha de fabricación, fecha de caducidad.
- Condiciones de conservación y estabilidad.
- Instrucciones de aplicación: aplicar 2-3 mL en cada luz del catéter y mantener sellado 24 horas

En la tabla 7 se describen algunas soluciones de sellado de antibiótico descritas en la bibliografía, así como la estabilidad fisicoquímica (16,17)

Tabla 7. Ejemplos de soluciones de sellado y estabilidad físico-química

SELLADO ANTIBIÓTICO	ESTABILIDAD FÍSICO-QUÍMICA
Anfotericina B liposomal 2 mg/mL en glucosa 5%	3 días TA, 7 días nevera
Amikacina 2,5 mg /mL	7 a 30 días nevera PL
Cefazolina 5 mg/mL + Heparina 2500 UI/mL	3 días TA
Ceftazidima 5 mg/mL	7 días nevera PL
Ceftazidima 2 mg/mL + Heparina 100 UI/mL	15 días nevera PL
Ciprofloxacino 2 mg/mL	30 días nevera, TA, con o sin PL
Ciprofloxacino 1 mg/mL + Heparina 2500 UI/mL	3 días < 37° PL
Daptomicina 5 mg/mL + Heparina 100 UI/mL Ringer Lactato	14 días nevera y -20°C A 37°C, la concentración de daptomicina disminuye < 10% en 24 h
Gentamicina 5 mg/mL	7 días nevera PL
Gentamicina 2 mg/mL + Heparina 2500 UI/mL (*)	22 días nevera PL
Linezolid 2 mg/mL + heparina 10 UI/mL	3 días TA
Vancomicina 5 mg/mL	3 días nevera PL
Vancomicina 5 mg/mL + Heparina 2500 UI/mL	3 días nevera PL

(*) Las soluciones con gentamicina a 5 y 4 mg/mL, al añadir la heparina forman un precipitado blanco visible

Como se observa en la tabla anterior, para ciertos sellados se describen amplios rangos de estabilidad fisicoquímica. Para asignar adecuadamente la caducidad de un sellado se elaborará la matriz de riesgo para preparaciones estériles, según la GBPP. La caducidad puede disminuir en algunos casos, si consideramos que se pueden utilizar mezclas de 3 preparados, o el número de pinchazos en el contenedor final es de 3. Se describe como ejemplo la preparación del sellado de daptomicina en ringer lactato y heparina (22).

EJEMPLO: PREPARACIÓN DE SELLADO DE CATÉTER DAPTOMICINA 5 MG/ML + HEPARINA 100 UI / ML	
Solución 1: Daptomicina en Ringer Lactato	Se toma un vial de daptomicina de 500 mg y se reconstituye con 10 mL de ringer lactato.
Solución 2: Heparina en Suero Fisiológico	Preparar una solución con 1 mL de heparina sódica al 5% y 49 mL de suero fisiológico.
Preparación de las jeringas de sellado	Tomar 0,5 mL de daptomicina en ringer lactato, y 4,5 mL de la solución de heparina en suero fisiológico. Tapar con tapón luer-lock estéril, y etiquetar convenientemente.
Estabilidad: La estabilidad fisicoquímica de la mezcla es de 14 días en nevera y a -20°C.	
Matriz de riesgo para preparaciones estériles(23): riesgo medio, por tanto se deberá de asignar una caducidad de 9 días en nevera.	
Control de calidad: ausencia de partículas y cambios de coloración (solución amarilla translúcida).	

ASPECTOS CLAVE

- Los microorganismos pueden progresar desde la superficie interna de un catéter venoso central causando bacteriemia. La formación de biofilm en la superficie endoluminal dificulta el tratamiento, y hace necesario concentraciones elevadas de antibiótico.
- En bacteriemias no complicadas en pacientes con catéteres vasculares centrales permanentes es posible utilizar sellado antibiótico para evitar la retirada de los mismos.
- El sellado antibiótico debe de ir acompañado por tratamiento antibiótico sistémico.
- El sellado consiste en la instilación de elevadas concentraciones de antibiótico (100 a 1000 veces la CMI) en todas las luces del catéter.
- La eficacia clínica del sellado se ha demostrado en estudios observacionales, sin embargo faltan ensayos clínicos que determinen que antibiótico es el más efectivo, así como la concentración o duración del tratamiento.
- La adición de heparina es un tema controvertido, aunque se utiliza habitualmente en la práctica clínica.
- La preparación de los sellados se realizará en condiciones estériles, en cabina de flujo laminar, y para determinar su estabilidad se tendrá en cuenta la estabilidad fisicoquímica y la microbiológica.

6

BIBLIOGRAFÍA

1. Sistemas de Infusión Elastoméricos: administración continua de 5-Fluorouracilo. Grupo de Productos Sanitarios de la SEFH: GPS. Mayo 2013.
2. Programa de entrenamiento de Speciality Therapies. Módulo elastoméricos. Manual de Formación Baxter. Mayo 2002.
3. Rodilla Calvelo F. Infusores elastoméricos en quimioterapia. *Panorama Actual Med* 2013; 37(365):679-701.
4. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2013; 56(2):272-282. doi: 10.1093/cid/cis857.
5. Skryabina E, Dunn TS. Disposable infusion pumps. *Am J Health-Syst Pharm* 2006; 63:1260-68. Doi: 10.2146/ajhp050408.
6. CADD Medication Cassette Reservoir. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.smiths-medical.com/es-es>
7. García-Queiruga M, Feal-Cortizas B, Lamelo Alfonsín F, Pertega Díaz S, Martín-Herranz I. Continuous infusion of antibiotics using elastomeric pumps in the hospital at home setting. *Rev Esp Quimioter* 2021; 34(3):200-206.
8. Micromedex 2.0: IBM Corporation 2021. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: www.micromedexsolutions.com. Subscription required to view.
9. Baxter Corporation. Baxter Stabforum – Elastomerics V1.0 [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://interactive.basecase.com/#/summary/34006f>. Subscription required to view.
10. INFOSTAB: Stabilis 4.0. [Consulta 2021 Nov 12]. Disponible en: www.stabilis.org

11. Negro S, Azuara ML, Sanchez Y, et al: Physical compatibility and in vivo evaluation of drug mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care. *Support Care Cancer*: 2002. 10: 65-70.
12. Krämer I, Thiesen J. Stability of topotecan infusion solutions in polyvinylchloride bags and elastomeric portable infusion devices. *J Oncol Pharm Practice* 1999; 5: 75-82.
13. Fridthjof KS, Kampmann P, Dünweber A, et al. Systematic patient involvement for homebased outpatient administration of complex chemotherapy in acute leukemia and lymphoma. *Br J Haematol*. 2018 Jun;181(5):637-641. doi: 10.1111/bjh.15249.
14. André T et al. Oxalipaltim, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-51.
15. Civera, J., de la Espriella, R., Heredia, R. et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Infusion of Non-formulated Furosemide in Patients with Worsening Heart Failure: a Real-World Study. *J. of Cardio-vasc. Trans. Res.* (2021). [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12265-021-10173-1>
16. Bookstaver PB, Rokas KEE, Norris LB, Edwards JM, Sherertz RJ. Stability and compatibility of antimicrobial lock solutions. *Am J Health-Syst Pharm* 2013; 70:2185-98.
17. Morales-Molina JA, Mateu-de Antonio J, Grau S, Segura M, Acosta P. La estabilidad como factor para considerar en las soluciones de sellado de antibiótico. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28(2):104-109. doi:10.1016/j.eimc.2008.09.016.
18. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMIYUC). Bacteriemia Zero [Internet]. [Consultado 20 Dic 2021]. Disponible en: <https://semicyuc.org/bacteriemiazero/>
19. Mermel LA, Allon M, Bouza E et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 49, 1–45 (2009).
20. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 CID 2009: 49 (1 juli) Update by the IDSA.
21. Timsit JF, Baleine J, Bernard L, et al. Expert consensus-based clinical practice guidelines management of intravascular catheters in the intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2020 Sep 7;10(1):118. doi: 10.1186/s13613-020-00713-4.
22. Ortega R, Salmeron-García A, Cabeza J et al. Stability of daptomycin 5 mg/mL and heparin sodium 100 units/mL combined in lactated Ringer's injection and stored in polypropylene syringes at 4 and -20°C. *Am J Health-Syst Pharm* 2014; 71:956-9.
23. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria. Junio 2014. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e igualdad. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>

ANEXO 1

IMPRESO DE INFORMACIÓN SOBRE DEFEROXAMINA

SERVICIO DE FARMACIA. CONSULTA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA

MEDICAMENTO: Deferoxamina solución inyectable en infusor de 12 horas. Velocidad de infusión: 2 mL/h.

POSOLOGÍA - Quelación de hierro: según prescripción médica.

NORMAS DE CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura ambiente y protegido de la luz.

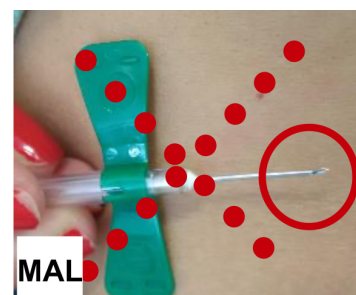
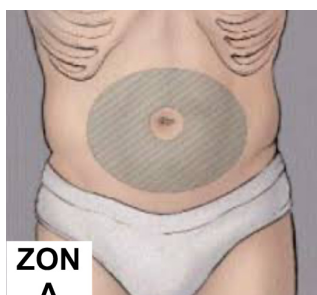
1. LUGAR DE INYECCIÓN:

- Deferoxamina se administra por vía **SUBCUTÁNEA**.
- **Zona de inyección:** en el abdomen (manteniendo una distancia de 5 cm del ombligo).
- Elegir zonas de piel sana, no amoratadas ni enrojecidas, ni en zona de cicatriz.
- Antes de administrar Deferoxamina:
 - Lávese las manos muy bien con jabón y agua templada.
 - Limpie la piel del lugar de inyección con una gasa impregnada en alcohol.
- No vuelva a tocar esta zona antes de ponerse la inyección.

2. ADMINISTRACIÓN:

Sujete la palomita de 23G o 25G (frecuentemente color verde) y con la otra mano pellizque con cuidado un pliego de piel (desinfectada previamente) con los dedos pulgar e índice. No apriete.

- Con un movimiento rápido, introduzca la aguja a través de la piel hasta donde pueda llegar (administración subcutánea) **en ángulo de 45° y con el bisel hacia abajo**. Conecte el infusor a la palomita.
- Fije la aguja al abdomen con un apósito transparente para controlar la zona de punción. Sitúe el infusor unos 15 cm por debajo de la aguja para un correcto vaciado y fíjelo también al abdomen con un esparadrapo.
- Dejar puesto hasta que se vacíe el infusor (habitualmente 12 horas) y pasado este tiempo retírelo



RECOGIDA DEL MATERIAL Y LIMPIEZA

- Nunca reutilice agujas, palomitas u otro material.
- Las palomitas utilizadas deben depositarse en un contenedor resistente a perforaciones, semejante a un contenedor para objetos punzo-cortantes.



farmacotecnia

Grupo de trabajo Farmacotecnia de la sefh

12


**CONTROL MICROBIOLÓGICO
EN LAS PREPARACIONES
ESTÉRILES**



Ana C. Riestra Ayora

Onkologikoa, Instituto Oncológico de Kutxa.
San Sebastian



- 
- 1 INTRODUCCIÓN

 - 2 ENSAYO DE ESTERILIDAD
 - 2.1 Filtración a través de membrana

 - 2.2 Siembra directa del medio de cultivo

 - 2.3 Estrategia de muestreo

 - 2.4 Observación e interpretación de los resultados

 - 2.5 Indicaciones sobre la aplicación del ensayo de esterilidad

 - 3 MÉTODOS ALTERNATIVOS PARA EL CONTROL DE LA CALIDAD MICROBIOLÓGICA

 - 4 VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA ASÉPTICA

 - 5 MONITORIZACIÓN AMBIENTAL
 - 5.1 Muestreo volumétrico o muestreo activo de aire

 - 5.2 Muestreo por sedimentación de partículas viables (muestreo pasivo de aire)

 - 5.3 Control de superficies

 - 5.4 Impronta de guantes

 - 6 CONCLUSIONES

 - 7 BIBLIOGRAFÍA

1 INTRODUCCIÓN

La ausencia de microorganismos viables es la característica más importante y esencial de un producto estéril.

El ensayo de esterilidad, descrito en la Farmacopea, se aplica a preparaciones o artículos que deben ser estériles para asegurar que su uso no va a desencadenar ningún proceso infeccioso. No obstante, un resultado satisfactorio solo significa que no se han encontrado microorganismos en la muestra examinada en las condiciones en las que se ha realizado el ensayo. Las limitaciones inherentes a la estadística del muestreo y el hecho de que medios de cultivo solo pueden favorecer el crecimiento de algunos, pero no de todos los microorganismos, hacen que el ensayo de esterilidad no sea suficiente por sí solo para asumir la esterilidad de la totalidad del lote, por lo que es necesario complementarlo con la monitorización microbiológica ambiental y la validación del proceso de preparación. La monitorización regular del entorno, del proceso y del producto terminado es parte esencial de la garantía de calidad de los productos de preparación estéril.

El ensayo de esterilidad, armonizado por la ICH (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) y descrito en las Farmacopeas, está orientado fundamentalmente a la elaboración de medicamentos por la industria farmacéutica, sin embargo la “Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de Farmacia Hospitalaria” (GBPP) especifica que en aquellos casos en los que un Servicio de Farmacia realice preparaciones estériles de stock en número superior 25 o asigne plazos de validez superiores a los establecidos por la GBPP en función del riesgo de la preparación, deberá realizar el test de esterilidad del producto terminado por cada lote fabricado.

El alcance de los análisis de control de calidad microbiológicos se ha de definir en base a una evaluación del riesgo de cada preparación, teniendo en cuenta que aumentar el tiempo de almacenamiento de un lote o preparación para stock, incrementa el nivel de riesgo. De forma que, en muchos casos, puede ser preferible incrementar la frecuencia de elaboración de pequeños lotes y disminuir el tiempo de almacenamiento.

2 ENSAYO DE ESTERILIDAD

El ensayo de esterilidad viene definido en la farmacopea española y europea en la monografía 2.6.1. y determina la ausencia de crecimiento microbiano mediante la valoración de la turbidez tras la incubación del producto en ciertos medios de cultivo y en ciertas condiciones ambientales. El objetivo del ensayo de esterilidad es proporcionar un control independiente para comprobar que un producto cumple con las exigencias de la Farmacopea.

Para llevar a cabo el ensayo de esterilidad la farmacopea establece dos técnicas para su determinación:

- Filtración a través de una membrana.
- Siembra directa del producto a examinar en el medio de cultivo.

En ambos casos se han de incluir controles negativos apropiados. Para las dos técnicas se utilizan los mismos medios de cultivo y tiempos de incubación idénticos (14 días). Los dos medios de cultivo descritos son el medio líquido con tioglicolato destinado principalmente al cultivo de bacterias anaerobias; aunque también permite detectar bacterias aerobias y el medio líquido

con hidrolizado de caseína y soja, también conocido como TSB, para el cultivo tanto de hongos como de bacterias aerobias. Aunque la farmacopea describe como elaborar estos medios lo más habitual es adquirirlos a laboratorios que los comercializan teniendo siempre que satisfacer el ensayo de **fertilidad**. Cuando se utiliza el medio de tioglicolato la temperatura de incubación debe de ser a 30-35 °C y para el hidrolizado de caseína y soja a 20-25 °C.

La **fertilidad** hace referencia a la capacidad del medio de cultivo para permitir el crecimiento de bacterias aerobias, anaerobias y hongos. El proveedor y/o el usuario debe analizar cada lote de medio para determinar su fertilidad. Para ello, se inocula un pequeño número de microorganismos (como máximo 100 UFC) y si se observa una proliferación evidente al cabo de 3 días como máximo para bacterias y 5 para hongos, el medio se considera adecuado.

Las especies a utilizar en el ensayo de fertilidad varían en función del medio utilizado; En el caso del medio líquido con Tioglicolato se recomiendan: *Clostridium sporogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. Mientras que para el medio con hidrolizado de caseína y de soja: *Aspergillus brasiliensis*, *Bacillus subtilis* y *Candida albicans*.

Pero no basta únicamente con comprobar que el medio permite el crecimiento de microorganismos, **se debe asegurar que la proliferación microbiana se da en las condiciones en las que vamos a realizar nuestro ensayo**, comprobando que el método es adecuado para controlar la esterilidad del producto y que no inhibe el crecimiento de microorganismos en caso de que los hubiera. Es lo que se denomina **ensayo de idoneidad del método**.

En este ensayo se reproduce el ensayo de esterilidad con un producto dado inoculando los microorganismos descritos para el ensayo de fertilidad, asegurándonos que en caso de existir contaminación esta sería detectada.

2.1. FILTRACIÓN A TRAVÉS DE MEMBRANA

La técnica de filtración a través de una membrana se utiliza siempre que la naturaleza del producto lo permita, es decir, para preparaciones acuosas filtrables, preparaciones alcohólicas u oleosas y preparaciones miscibles o solubles en disolventes acuosos u oleosos, siempre que estos disolventes no tengan un efecto antimicrobiano en las condiciones del ensayo. Es el método preferido para llevar a cabo el test de esterilidad y consiste en filtrar el producto a través de una membrana con un tamaño de poro nominal inferior a 0,45 micras, y cuya eficacia para retener los microorganismos haya sido demostrada. Por ejemplo, se utilizan membranas de nitrato de celulosa para las disoluciones acuosas, oleosas y débilmente alcohólicas, y membranas de acetato de celulosa para las disoluciones fuertemente alcohólicas. Para ciertos productos, como los antibióticos, pueden ser necesarias membranas especiales. Existen sistemas de filtración cerrados comercializados que pueden facilitar la aplicación del ensayo, como se muestra en la figura 1.

Figura 1. Bombas Steritest para ensayos de esterilidad



Según el método utilizado se transferirá la membrana entera o cortada asépticamente en 2 partes iguales al medio de cultivo o se añadirá el medio a la membrana colocada en el aparato (Figura 2).

Las membranas filtrantes se deben incubar como mínimo 14 días en los medios de cultivo.

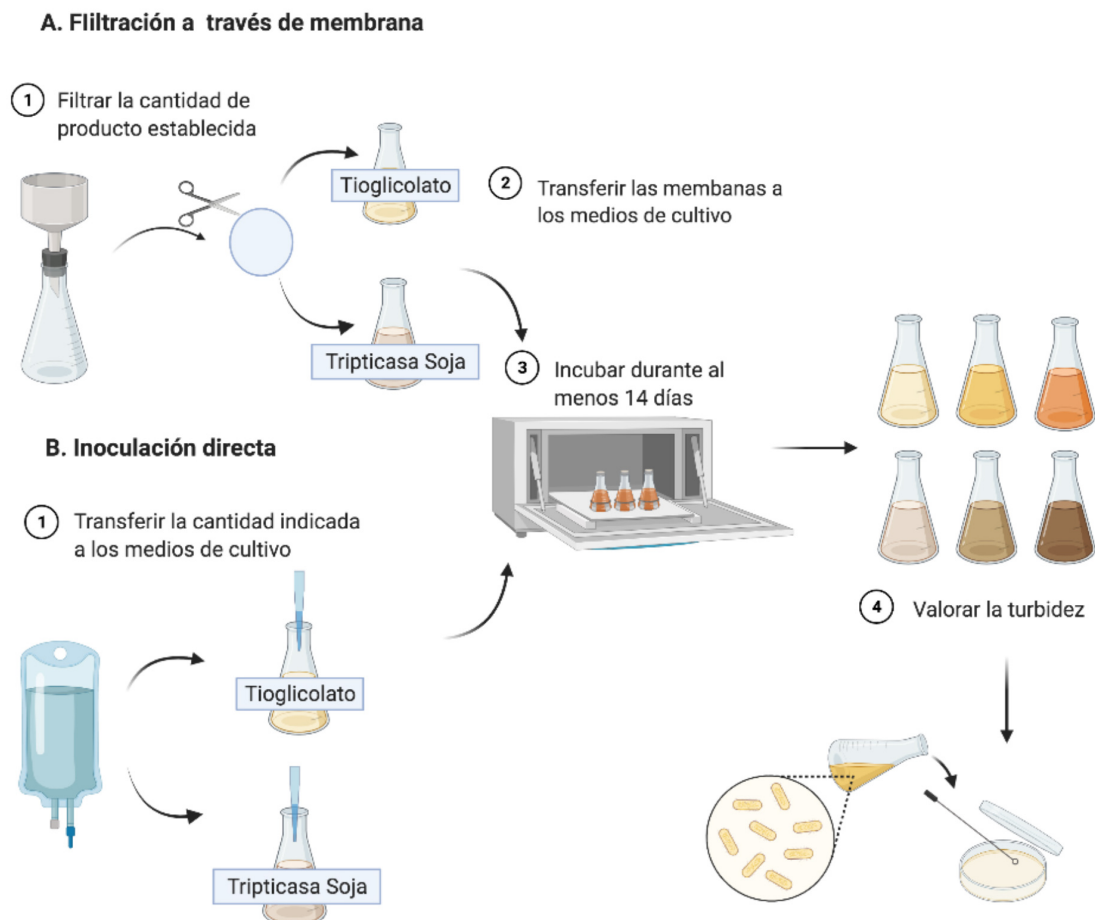
2.2. SIEMBRA DIRECTA DEL MEDIO DE CULTIVO

En la técnica de siembra directa se transfiere la cantidad establecida de la preparación a examinar (Tablas 1 y 2) directamente al medio de cultivo, de modo que el volumen del producto ensayado no sea superior al 10% del volumen del medio. Para evitar esta limitación, cuando sea necesario examinar un volumen importante del producto, es posible utilizar un medio de cultivo concentrado, teniendo en cuenta la dilución posterior al añadir la muestra. Este medio de cultivo concentrado puede añadirse incluso directamente al producto a examinar en su envase.

Si el producto a examinar tiene actividad antimicrobiana, se debe utilizar una sustancia neutralizante adecuada o diluir con una cantidad suficiente de medio de cultivo. Posteriormente, los medios sembrados se incuban durante como mínimo 14 días.

Se recomienda agitar suavemente todos los días los medios que contengan productos oleosos, excepto si se utiliza el medio líquido con tioglicolato para la detección de microorganismos anaerobios, en este caso se debe reducir la agitación todo lo posible con el fin de mantener las condiciones anaeróbicas.

Figura 2. Ensayo de esterilidad



2.3. ESTRATEGIA DE MUESTREO

Las muestras para los análisis microbiológicos pueden obtenerse de productos que no se administren, de muestras que hayan sido preparadas expresamente para realizar el test de esterilidad o muestras tomadas al finalizar el proceso de preparación. No se recomienda que las preparaciones que se han utilizado para toma de muestra se usen posteriormente para su administración al paciente.

La probabilidad de detectar microorganismos por el ensayo de esterilidad aumenta proporcionalmente con el número presente en la muestra a examinar y varía con la capacidad de crecimiento del microorganismo presente. La probabilidad de detectar niveles muy bajos de contaminación, incluso aunque esté homogéneamente repartida en el lote, es muy baja. La interpretación de los resultados del ensayo de esterilidad se basa en la hipótesis de que los contenidos de todos los envases del lote que ha sido analizado darán el mismo resultado. Como evidentemente es imposible analizar cada envase, conviene diseñar un plan de muestreo apropiado. En el caso de producción en condiciones asépticas, se recomienda examinar muestras introducidas en los envases al principio y al final del lote y después de cualquier intervención significativa.

La Farmacopea recoge el número mínimo de unidades a ensayar en relación al tamaño de lote y la cantidad que se debe filtrar o transferir a cada medio de cultivo (Tablas 1 y 2). Sin embargo, el ensayo de esterilidad publicado en las Farmacopeas y armonizado por la ICH, está orientado a la elaboración de medicamentos por la industria farmacéutica, donde la producción de lotes se realiza a gran escala. El tamaño de los lotes elaborados por un Servicio de Farmacia Hospitalaria es muy inferior y en muchos casos es muy complicado aplicar el ensayo tal y como está descrito en las farmacopeas, no obstante el farmacéutico responsable debe establecer controles microbiológicos periódicos de las preparaciones estériles elaboradas de forma que se detecte una posible contaminación microbiológica en caso de que exista.

Tabla 1. Número mínimo de unidades a ensayar en relación al tamaño del lote

Nº DE UNIDADES EN EL LOTE*	Nº MÍNIMO DE UNIDADES A EXAMINAR POR MEDIO**
Preparaciones parenterales	
≤ 100 envases	10 % de los envases, mínimo 4
> 100 y < 500 envases	10 envases
> 500 envases	2% de los envases, máximo 20 [‡]
Preparaciones oftálmicas y otras preparaciones no inyectables	
≤ 200 envases	5 % de los envases, mínimo 2
> 200 envases	10 envases
En envases unidosis, aplicar el esquema para las preparaciones de administración parenteral	
Productos sólidos a granel	
≤ 4 envases	Todos los envases
> 4 y < 50 envases	20% de los envases, mínimo 4
> 50 envases	2% de los envases, mínimo 10

* Si no se conoce el tamaño del lote, utilizar el número máximo de unidades descritas. ** Si el contenido de un envase es suficiente para inocular los 2 medios, esta columna indica el número de envases necesarios para ambos medios en conjunto. ‡ En caso de las preparaciones parenterales de gran volumen, como máximo 10 envases.

Tabla 2. Cantidades mínimas de muestra a utilizar en cada medio

CANTIDAD POR ENVASE	CANTIDAD MÍNIMA PARA CADA MEDIO*
Líquidos	
< 1 mL	100% de cada envase
1-40 mL	50% de cada envase, mínimo 1 mL
> 40 mL ≤ 100 mL	20 mL
> 100 mL	10% del contenido del envase, mínimo 20 mL
Líquidos antibióticos	
1 ml	
Preparaciones insolubles, cremas y pomadas	
100% de cada envase, mínimo 200 mg	
Sólidos[‡]	
< de 50 mg	El contenido total de cada envase
≥ 50 mg < 300 mg	50% de cada envase, pero como mínimo 50 mg
300 mg - 5 g	150 mg
5 g	500 mg

Cuando el contenido de un solo envase no sea suficiente para estos ensayos, utilizar el contenido de 2 o más envases para sembrar los distintos medios. *Salvo excepción justificada y autorizada. [‡]Con el método de filtración a través de membrana puede ser necesario diluir sólidos solubles, aceites, pomadas, cremas y disoluciones oleosas viscosas con la cantidad necesaria de un diluyente estéril adecuado.

Los servicios de farmacia deben de estandarizar los protocolos de muestreo para realizar el control microbiológico de los lotes o preparaciones que requieran este ensayo por lo que se deberá definir para cada control:

- El tamaño de lote
- El número de envases a ensayar por lote
- El volumen a muestrear de cada envase (= volumen de inóculo)
- Selección medio de cultivo : Tipo y volumen
- Toma de muestra e inoculación en medio de cultivo. Se recomienda que este paso se realice en el servicio de farmacia en CFL con técnica aséptica.
- T^a y tiempo de incubación. La incubación y lectura se recomienda que se lleva a cabo en el servicio de microbiología.

Así, por ejemplo, siguiendo las directrices de la Farmacopea si un Servicio de Farmacia quisiera hacer un control microbiológico sobre un lote de 50 unidades de una mezcla de Fentanilo y Ropivacaína (250 mL) por el método de inoculación directa:

- El número mínimo de unidades a ensayar por lote serían 5 (10 % o 4 unidades, el que sea mayor).
- El volumen de inóculo por envase sería como mínimo de 25 mL, ya que para soluciones de más de 100 ml la Farmacopea establece que se debe utilizar el 10% del contenido del envase, no siendo menos de 20mL.

- Teniendo en cuenta que el volumen de inóculo no debe ser > 10% del volumen del medio, podríamos extraer una muestra de cada envase de 30 mL y dividir la muestra en 3 fracciones de 10 mL e inocular cada fracción en un vial de 100 ml de un medio de cultivo adecuado, como el TSB. -Estos medios se podrían incubar durante 14 días a $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ y si el medio no presenta turbidez la muestra se consideraría estéril y cumpliría el ensayo de esterilidad.

2.4. OBSERVACIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Es recomendable observar los medios de cultivos varias veces durante el período de incubación para detectar signos macroscópicos de proliferación microbiana.

Cuando el producto a examinar enturbia el medio, de forma que no permite una adecuada identificación de la proliferación microbiana, tras completar 14 días de incubación se deben transferir muestras (cada una de al menos 1 mL) a medios frescos e incubar ambos, los recipientes iniciales y los nuevos, durante al menos 4 días más.

Si no se observan signos de proliferación microbiana (turbidez), el producto a examinar satisface el ensayo de esterilidad. Si se observa proliferación microbiana, el producto a examinar no satisface el ensayo de esterilidad.

Todo crecimiento microbiano debería ser investigado y documentado en un informe de desviaciones por escrito. Se debe evaluar el procedimiento del ensayo de esterilidad, las instalaciones y las acciones del personal que hayan podido causar la contaminación, identificar el germen contaminante dá información valiosa sobre la posible fuente.

El ensayo podría considerarse inválido sólo si cumple una o más de las siguientes condiciones:

1. Los resultados del control microbiológico de las instalaciones donde se realizan los ensayos de esterilidad no son satisfactorios;
2. La evaluación del procedimiento experimental utilizado para efectuar el ensayo en cuestión pone de manifiesto algún problema;
3. Se observa proliferación microbiana en los controles negativos;
4. Después de la identificación de los microorganismos aislados en el ensayo, el crecimiento de esta o estas especies puede atribuirse inequívocamente a problemas relacionados con los materiales y/o las técnicas utilizados en el ensayo de esterilidad.

2.5. INDICACIONES SOBRE LA APLICACIÓN DEL ENSAYO DE ESTERILIDAD

El farmacéutico responsable debe garantizar que el personal implicado en el control de calidad tiene suficientes conocimientos sobre microbiología y que los sistemas de garantía de calidad se revisan periódicamente.

Para que los controles microbiológicos tengan validez es imprescindible que todas las manipulaciones se realicen bajo condiciones asépticas, por personal cualificado, en equipos certificados (campanas de flujo laminar, salas blancas...), con los controles microbiológicos ambientales necesarios y utilizando los procedimientos adecuados.

Es recomendable que la incubación y lectura se lleve a cabo en el servicio de microbiología del hospital correspondiente donde quedará el control registrado y documentado y en caso de contaminación se determinará de forma cuanti y cualitativa.

3

MÉTODOS ALTERNATIVOS PARA EL CONTROL DE LA CALIDAD MICROBIOLÓGICA

El ensayo de esterilidad del producto final está limitado para detectar contaminación ya que solo emplea un pequeño número de muestras en relación con el tamaño total del lote y, en segundo lugar, por las particularidades de crecimiento de determinados microorganismos en los medios de cultivo. Por lo tanto, un ensayo de esterilidad en el producto final sólo proporciona una oportunidad para detectar fallos mayores de la esterilidad (por ejemplo, un fallo que dé lugar a la contaminación de un alto número de unidades de producto o a la contaminación por los microorganismos específicos cuyo crecimiento esté promovido por el medio de cultivo empleado). Por el contrario, los datos derivados de **los controles del proceso pueden proporcionar información más precisa y relevante** para respaldar la garantía de la esterilidad del producto.

Además, el ensayo de esterilidad debe realizarse una vez finalizada la preparación, antes de la liberación del lote. En la práctica esto supone retrasar su liberación hasta que se cumplan los 14 días de incubación de los medios de cultivo, por lo que en determinadas situaciones puede ser útil la realización de controles microbiológicos periódicos rutinarios para un mismo tipo de preparación. Estos controles, realizados con una frecuencia determinada, junto con la monitorización ambiental actuarán a modo de **validación del método de preparación**, sin necesidad de retener los lotes un largo periodo de tiempo.

En este sentido, incluso la Guía de Normas de Correcta Fabricación (NCF) admite que los avances en calidad por diseño y los principios de la gestión de riesgos para la calidad han demostrado que una combinación adecuada de controles en proceso junto con la monitorización y verificación de los materiales, proporciona una mayor garantía de la calidad que sólo el análisis del producto terminado. Esto supone que en base al conocimiento del producto y al conocimiento del proceso, la información recopilada durante el proceso de preparación puede ser utilizada en lugar de la realización de ensayos en el producto final para la liberación del lote, siendo este principio en el que se sustentan la aplicación de los ensayos de **liberación a tiempo real** y **liberación paramétrica** de la industria farmacéutica.

En esta misma línea también la Farmacopea recoge métodos alternativos para el control de la calidad microbiológica, ya que los métodos microbiológicos convencionales son lentos y no proporcionan resultados hasta que no ha transcurrido un tiempo de incubación de hasta 14 días. El capítulo correspondiente incluye un listado no exhaustivo de nuevos métodos microbiológicos que poseen aplicaciones farmacéuticas, dónde probablemente aparecerán más métodos que podrán ser igualmente aplicables, ya que se trata de un campo en constante y rápido desarrollo.

La aplicación de estos métodos alternativos puede proporcionar resultados en tiempo real o casi real lo que posibilita una acción correctora más temprana. En cualquier caso, la Farmacopea establece que el método alternativo utilizado ha de ser validado con el método de referencia.

Esta posibilidad abre la puerta a la aplicación de métodos, como los utilizados en hemocultivos, más frecuentemente aplicado en los Servicios de Microbiología y con capacidad de detectar el crecimiento microbiano de forma precoz.

4 VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA ASÉPTICA

Como ya se ha dicho, la esterilidad es la ausencia de microorganismos viables y la esterilidad de un producto no se puede garantizar únicamente mediante la realización de ensayos sobre el producto terminado; se tiene que asegurar por la aplicación de un proceso de producción adecuadamente validado. En muchas ocasiones en los Servicios de Farmacia se parte de productos estériles que se deben manejar siguiendo una técnica aséptica para mantener esa esterilidad. Esto se consigue trabajando en condiciones e instalaciones diseñadas para evitar la contaminación microbiana.

Para mantener la esterilidad de los componentes y del producto durante el manejo, **es necesario prestar atención al ambiente, el personal, las superficies críticas, los procedimientos de preparación y el período máximo de conservación del producto.**

La validación del procedimiento de preparación incluye controles apropiados en todos los puntos indicados anteriormente y controles en el proceso que se efectúan regularmente por medio de ensayos de simulación, usando medios de cultivo microbiano que se incuban y examinan para observar la contaminación microbiana: son los **ensayos de llenado con medios, técnica de validación aséptica o simulación de procesos asépticos**, también conocido como *Media Fill Test*.

Según el consenso de GERPAC (**G**roupe d'**E**valuation et de **R**echerche sur la **P**rotection en **A**tmosphère **C**ontrôlée), que guía la asignación de periodos de validez microbiológicos para las preparaciones asépticas de los Servicios de Farmacia Hospitalaria, las simulaciones con medio de cultivo se pueden realizar en distintas circunstancias con diferentes objetivos:

1. Simulando un **proceso completo** como “peor caso” para evaluar la influencia del equipamiento, personal y proceso de preparación.
2. Simulando algunas de las **manipulaciones de más riesgo**, por ejemplo al final de una sesión de trabajo como método de monitorización continua, que puede reemplazar en algunos casos a los estudios de producto final.
3. Como parte de la **evaluación de la técnica aséptica** de los manipuladores.

La GBPP recomienda seguir la técnica de validación aséptica con medio de cultivo según cada nivel de riesgo tal y como se describe en el capítulo **Media Fill test de la USP 797, como parte de la validación del proceso y de la formación práctica del personal**. En esta técnica se sustituyen los componentes de la preparación por un medio de cultivo microbiano, generalmente el medio de cultivo de Tripticasa-Soja, para simular un procedimiento de preparación, de forma que si aparece crecimiento durante la incubación del medio la técnica no ha sido la correcta, identificando así puntos débiles del proceso de preparación.

La validación de la técnica aséptica del personal involucrado en la preparación se debe realizar inicialmente durante el proceso de formación y posteriormente una vez al año para preparaciones de riesgo medio y dos veces al año para preparaciones de riesgo alto.

Tabla 3. Requisitos mínimos de cualificación del personal según la USP <797> (Diciembre 2019)

MÉTODO	FRECUENCIA RECOMENDADA
Higiene de manos y vestimenta	Cada 6 meses
Impronta de guantes	
Técnica de validación aséptica	

La USP considera que, si se hace la validación de la técnica aséptica con la periodicidad recomendada, se realiza control microbiológico ambiental adecuado y no se superan los tiempos de almacenamiento que se detallan para cada nivel de riesgo, no se requiere un test de esterilidad. Además, proporciona ejemplos de técnicas de validación aséptica para cada nivel de riesgo y sugiere que se intente reflejar la situación de “peor caso” en el diseño de la técnica de validación para que represente la peor situación en un día de trabajo habitual.

En el caso de GERPAC recomiendan que a la hora de establecer el periodo de validez microbiológico de una preparación se realicen tanto estudios de simulación con medios de cultivo como de integridad microbiológica del envase. Además, consideran que el conocimiento de la viabilidad de los microorganismos en las mezclas puede proporcionar información útil a la hora de asignar los periodos de validez, sugiriendo que se realice una búsqueda bibliográfica sobre la viabilidad en preparaciones similares a las utilizadas en el Hospital o incluso que se diseñen estudios para determinarla experimentalmente.

Por ejemplo, para validar la Técnica aséptica de una preparación de riesgo medio se simulará una preparación estéril utilizando medio de cultivo estéril.

En nuestro centro se utiliza la siguiente metodología;

- Trabajando dentro de la cabina de flujo laminar se utiliza medio TSB estéril.
- Se rellenan 5 viales estériles vacíos con 100 ml de TSB.
- Se toman 5 ml de un vial y se añaden al siguiente. Se agita este último durante unos segundos y se toman 5 ml para adicionarlos al siguiente. Esta misma operación se repite hasta completar todos los viales.
- Posteriormente se toman 20 ml de cada vial y se transfieren a una bolsa de NP pediátrica de 150 ml.
- Se protege el septum de los viales con un precinto y se incuban.

Figura 3. Ejemplo de procedimiento de validación de la Técnica aséptica.



Las muestras de medio de cultivo obtenidas en la Técnica de validación aséptica deben incubarse durante 14 días a 20-35 °C. Se pueden incubar a dos rangos de temperatura, 7 días a 20-25 °C seguidos de otros 7 días a 30-35 °C o a 32±2 °C durante 14 días, temperatura a la cual crecen un amplio espectro de los patógenos potencialmente contaminantes según la Sociedad Americana de Microbiología (ASM). Si aparece turbidez se considera que el medio se ha contaminado (Figura 3) y se han de investigar las causas de esta contaminación. Es posible que el manipulador requiera formación adicional, que exista alguna contaminación ambiental o, por ejemplo, que el filtro estuviera defectuoso en caso de haber aplicado filtración esterilizante.

Figura 4. Bolsa con medio de cultivo de Tripticasa-Soja en la que se aprecia turbidez por crecimiento microbiano



Además, se recomienda que de forma paralela a la Técnica de validación aséptica se tomen muestras de los dedos de los guantes de ambas manos de cada manipulador tras la colocación del equipo de protección individual y tras realizar la validación aséptica para asegurar que sigue adecuadamente los principios de manipulación aséptica (Figura 4). No se debe superar 3 Unidades Formadoras de Colonias (UFC) en las muestras obtenidas de ambos guantes.

Figura 5. Toma de muestras de los dedos del guante



5 MONITORIZACIÓN AMBIENTAL

El principal criterio por el que se evalúan las instalaciones estériles debe ser el riesgo de contaminación microbiológica del producto. En ausencia de controles sobre el producto terminado, la monitorización microbiológica del ambiente cobra un papel de extrema importancia. No obstante, debido a la falta de precisión y variabilidad asociada a los métodos de ensayo microbiológicos, las distintas guías recomiendan complementar el control del entorno microbiológico con una monitorización física más práctica, que incluye el contaje de partículas, los cambios de aire por hora, la integridad de los filtros, etc.

A este respecto existen directrices disponibles para la mayor parte de los aspectos físicos y microbiológicos en las distintas guías y normas (GBPP, PIC/S y guía NCF para fabricación industrial), que establecen unas frecuencias de monitorización recomendadas (Tabla 4), si bien estas frecuencias y límites deben adaptarse a cada Servicio de Farmacia.

Tabla 4. Frecuencias recomendadas de monitorización microbiológica

Placas de sedimentación	Cada sesión	Semanalmente
Dedos de guantes	Final de cada sesión	Final de cada sesión
Placas de contacto	Semanalmente	Mensualmente
Muestras de aire	Trimestralmente	Trimestralmente

Es recomendable que cada Servicio cuente con un programa de control ambiental basado en el análisis de riesgos del proceso y de la preparación. En este plan se deben identificar los puntos de riesgo y la forma de controlarlos, implantando un calendario de monitorización ambiental y estableciendo límites de alerta y acción (que pueden coincidir o no con los niveles normativamente establecidos), con actuaciones correctoras concretas cuando se observen resultados anómalos.

Dentro del programa de control ambiental se pueden identificar los siguientes puntos:

1. Definición de los puntos de muestreo
2. Definición de métodos de muestreo
3. Plan de muestreo
4. Definición de los límites
5. Plan de acción en caso de salida de límites

El muestreo ambiental ha de implantarse de tal forma que no suponga en sí mismo un aumento del riesgo de contaminación. La frecuencia de los controles, zonas a muestrear y puntos dónde se tomarán las muestras deben estar descritas con suficiente detalle en los procedimientos correspondientes, además estos deben recoger aspectos como cuándo realizar la toma de muestras (durante la sesión de trabajo o una vez finalizada), la duración del muestreo o el volumen de aire a examinar, así como los equipos, medios y técnicas de muestreo que se deben emplear.

En las zonas en las que se realizan operaciones asépticas, la monitorización microbiológica suele incluir una combinación de métodos de monitorización como placas de sedimentación, aire volumétrico, impresión de guantes y muestreo de superficies (hisopos y/o placas de contacto). Con el fin de evitar la contaminación cruzada y minimizar la posibilidad de contaminación con las labores de muestreo se recomienda que la toma de muestras se realice de las zonas de mayor a las de menor clasificación.

Los medios de cultivo más comúnmente usados son el agar Trypticase-Soja para aerobios y el agar Sabouraud para hongos, pero pueden usarse medios alternativos siempre que se validen.

5.1. MUESTREO VOLUMÉTRICO O MUESTREO ACTIVO DE AIRE

Este tipo de muestreo consiste en utilizar un dispositivo que recoja y haga impactar un volumen determinado de aire sobre una placa de Petri con medio de cultivo.

El aire es aspirado a través de una superficie perforada haciendo que los gérmenes presentes en el aire impacten sobre la superficie del medio de cultivo. El paso del aire a través de la rejilla permite la separación de las partículas facilitando así el recuento de las UFC después de incubar el medio.

5.2. MUESTREO POR SEDIMENTACIÓN DE PARTÍCULAS VIABLES (MUESTREO PASIVO DE AIRE)

En este tipo de muestreo una placa de agar de 90 mm de diámetro se expone al ambiente durante un tiempo no superior a 4 horas. Las partículas en suspensión se depositarán sobre la superficie de la placa que posteriormente será incubada.

Habitualmente se sitúan en la cabina durante la sesión de trabajo al tratarse de la zona de mayor riesgo para la contaminación del producto. Es importante verificar que la placa no se seca durante el periodo de exposición.

Se debe tener en cuenta que los límites recomendados por las guías hacen referencia a ufc/4h y deberán ser modificados proporcionalmente en caso de exposiciones menores.

5.3. CONTROL DE SUPERFICIES

Este tipo de muestreo consiste en tomar muestras de distintas superficies como suelos, paredes, equipos o personal. Dependiendo de la superficie a muestrear se pueden utilizar placas de contacto (para superficies lisas y planas) o hisopos (para superficies irregulares).

Las placas de contacto tipo Rodac (Replicate Organism Detection And Counting), se utilizan sobre superficies planas (Figura 5.). El medio de cultivo sobresale de la placa formando una superficie convexa que se aplica sobre la superficie que se desee muestrear presionando ligeramente el agar durante 10 segundos. Tras este tipo de muestreo es importante retirar los restos de medio nutritivo que quedan adheridos a la superficie para evitar que favorezcan la contaminación microbiana.

Figura 6. Placa de contacto tipo Rodac



5.4. IMPRONTA DE GUANTES

La GBPP recomienda realizar el control de la contaminación de los guantes al finalizar cada sesión de trabajo. Para ello se abre una placa de Petri de 90 mm con agar tripticasa soja y se presiona durante 10 segundos con las yemas de los 5 dedos de una mano y se repite la operación en una placa diferente con la otra mano, finalmente se desechan los guantes para evitar que los restos de medio favorezcan la contaminación. Es importante no desinfectar los guantes antes de la toma de muestras y realizarla dentro de la cabina de flujo laminar.

Estas placas se deben incubar invertidas a la temperatura especificada (ej: 20-30 °C).

La identificación de los microorganismos aislados proporciona información valiosa, ya que permite, por ejemplo, crear hipótesis sobre el origen de la contaminación. La información obtenida

en la monitorización ambiental debe ser tratada de forma activa y no simplemente archivada, investigando las desviaciones e implementado medidas correctoras que deben quedar documentadas, además es importante que todo el personal implicado sea partícipe de estos resultados.

Si se exceden los niveles de alerta en ocasiones aisladas puede que no sea necesaria ninguna otra acción que la de examinar los sistemas de control. No obstante, la frecuencia con la que se excedan esos límites debe estudiarse. Si la frecuencia aumentara habría que adoptar medidas para disminuirla. En la Tabla 4 se muestran los límites para los ensayos recomendados por la GBPP.

Tabla 5. Límites recomendados para la monitorización microbiológica

Grado	Muestras de aire (ufc/m ³)	Placas de sedimentación 90mm (ufc/4h)	Placas de contacto 55 mm (ufc/placa)	Impronta de 5 dedos (ufc/guante)
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Valores medios

6 CONCLUSIONES

La monitorización regular del entorno, del proceso y del producto terminado es parte esencial de la garantía de calidad de los productos estériles.

El alcance de los análisis de control de calidad microbiológicos se ha de definir en base a una evaluación del riesgo de cada preparación, teniendo en cuenta que aumentar el tiempo de almacenamiento de un lote o preparación para stock, incrementa el nivel de riesgo.

Los servicios de farmacia hospitalaria deben estandarizar y protocolizar los ensayos de esterilidad cuando se realicen lotes de preparaciones estériles en número superior 25 o cuando se asignen plazos de validez superiores a los establecidos por la GBPP.

Los datos derivados de los controles del proceso proporcionan información relevante para respaldar la garantía de la esterilidad del producto. Para mantener la esterilidad de los componentes y del producto durante el manejo, es necesario prestar atención al ambiente, el personal, las superficies críticas, los procedimientos de preparación y el período máximo de conservación del producto.

La validación de la técnica aséptica del personal involucrado en la preparación se debe realizar inicialmente durante el proceso de formación y posteriormente una vez al año para preparaciones de riesgo medio y dos veces al año para preparaciones de riesgo alto.

En ausencia de controles sobre el producto terminado, la monitorización microbiológica del ambiente cobra un papel de extrema importancia. Es recomendable que cada Servicio cuente con un programa de control ambiental basado en el análisis de riesgos del proceso y de la preparación.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Real Farmacopea Española. 5a ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2015.
2. Dávila Pousa C, Vázquez Blanco S. Ensayo de esterilidad en la elaboración de preparaciones estériles. Boletín Farmacotecnia SEFH, Volumen 4. Nº 2 MAYO – AGOSTO 2014. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en:
https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_2_2014_final.pdf
3. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de Farmacia Hospitalaria” publicada por el Ministerio de Sanidad , Servicios Sociales e Igualdad .2014 . [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf
4. Anexo 17: Ensayos de liberación a tiempo real y liberación paramétrica. Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario.
5. Best Practices for Aseptic Media-Fill testing. Simmons H. Pharmacy Purchasing Products Sept 2007. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: https://www.pppmag.com/documents/V4N8/p2_4_5.pdf
6. The United States Pharmacopeia (USP) General Chapter <797> Pharmaceutical Compounding- Sterile Preparations. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.usp.org/compounding/general-chapter-797>
7. Trissel LA, Gentempo JA, Saenz LM, Woodard MY, Angeles CH. Effect of two work practice changes on the microbial contamination rates of pharmacy-compounded sterile preparations. Am J Health Syst Pharm. 2007;64(8):837-841. doi:10.2146/060199
8. Annex 6 to note for evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ich regions on sterility test general chapter. (EMA/CHMP/ICH/645592/2008).
9. Sterility tests USP <71>. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en:
https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/harmonization/gen-method/q11_pf_ira_34_6_2008.pdf
10. Sterility assurance (general information chapter 1211). In: The United States pharmacopeia, 41th rev., and The national formulary, 36th ed. Rockville, MD:United States Pharmacopoeial Convention; 2018.
11. Crauste-Manciet S, Krämer I, Lagarce F, Sautou V, Beaney A, Smith J, Fenton-May V, Hecq J, Sadeghipour F, Brun P. GERPAC Consensus Conference – Guidance on the Assignment of Microbiological Shelf-life for Hospital Pharmacy Aseptic Preparations. Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy. 2020;5(1):20200001.



farmacotecnia

Grupo de trabajo Farmacotecnia de la sefh

13




**DISEÑO Y DESARROLLO
DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD
FÍSICO-QUÍMICA Y
MICROBIOLÓGICA DE LOS
MEDICAMENTOS ELABORADOS
EN LOS SERVICIOS DE
FARMACIA HOSPITALARIA**

Vicente Merino Bohórquez

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla



- 
- 1 INTRODUCCIÓN
 - 1.1. Concepto de estabilidad
 - 1.2. Factores que afectan a la estabilidad de un medicamento

 - 2 DESARROLLO DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD
 - 2.1. Estabilidad fisicoquímica
 - 2.1.1. Técnicas para análisis de impurezas en medicamentos
 - 2.1.1.1. Técnicas tritrimétricas y espectrofotométricas
 - 2.1.1.2. Cromatografía
 - 2.1.1.3. Técnicas avanzadas
 - 2.1.2. Cromatografía Líquida de Alta Resolución
 - 2.1.3. Validación del método analítico
 - 2.1.4. Estudios de degradación forzada
 - 2.2. Consideraciones generales para el desarrollo del estudio de estabilidad
 - 2.2.1.1. Elaboración de la formulación
 - 2.2.1.2. Condiciones de almacenamiento y otros aspectos metodológicos
 - 2.2.2. Ensayos complementarios para evaluar la estabilidad fisicoquímica
 - 2.3. Estudios de Estabilidad Microbiológica
 - 2.3.1. Ensayos de estabilidad microbiológica de productos estériles
 - 2.3.2. Ensayos de estabilidad microbiológica de productos no estériles
 - 2.3.3. Eficacia de la conservación antimicrobiana
-
- 3 BIBLIOGRAFÍA

1 INTRODUCCIÓN

La elaboración de medicamentos en los Servicios de Farmacia de los hospitales permite satisfacer las necesidades específicas de los pacientes hospitalizados, necesidades no siempre cubiertas por la industria farmacéutica. En los últimos años, el mayor desarrollo en este campo ha sido la evolución hacia una racionalización de dicha actividad, garantizando la eficacia clínica de estos preparados medicinales al tiempo que se mejora su calidad. El desarrollo racionalizado de esta actividad en las farmacias hospitalarias debería verse reforzado en el futuro por la aplicación de enfoques de análisis de riesgos destinados a eliminar la iatrogenia relacionada con los medicamentos. La elaboración de estos preparados no se limita al estudio de la viabilidad clínica y a las consideraciones técnicas inherentes a su fabricación. Los farmacéuticos deben asegurarse de que los preparados que elaboran se mantengan estables y, por tanto, conserven todas sus propiedades durante el tiempo de almacenamiento y hasta el momento en que se administran al paciente.

Además muchas de las preparaciones elaboradas en las unidades centralizadas de mezclas intravenosas necesitan disponer de estudios de estabilidad que avalen períodos de validez superiores a los establecidos en las fichas técnicas de las agencias reguladoras y que por norma general no sobrepasan las 24 -48 h tras su reconstitución y dilución. Esto cobra una importancia vital en la elaboración de stocks y en medicamentos de alto impacto económico donde la optimización de recursos es una tarea prioritaria. El farmacéutico responsable del área de farmacotecnia debe disponer datos de estabilidad fiables y que los estudios publicados en la bibliografía se basan en bases metodológicas firmes. Tanto los estudios de estabilidad desarrollados en los servicios de farmacia como la evaluación y lectura crítica de la bibliografía publicada deberían seguir las directrices científicas que publica la Agencia Europea de Medicamentos sobre medicamentos de uso humanos y que están armonizadas por la ICH (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) y por las que se rige la industria farmacéutica.

La estabilidad depende de factores ambientales como: Temperatura, Humedad y Luz ambiental, así como de otros factores que son propios del producto como: las propiedades físicas y químicas del principio activo y de los excipientes utilizados, del proceso de fabricación para la transformación del mismo, así como del sistema de cierre del envase utilizado, las propiedades de todos los materiales con los que han sido fabricados los envases y la compatibilidad entre el envase y el producto.

El objetivo de los estudios de estabilidad es documentar los cambios que experimentan las características físico-químicas y microbiológicas del producto cuando se expone a diferentes condiciones ambientales, como la temperatura, la humedad o la luz. Con este tipo de ensayos conseguimos definir de manera precisa las condiciones de almacenamiento de un producto, el tipo de envase y/o embalaje más adecuado para él, así como establecer su período de caducidad.

1.1. CONCEPTO DE ESTABILIDAD

La *estabilidad* de un medicamento se define como la medida en que un medicamento mantiene, dentro de unos límites especificados, y durante su período de almacenamiento y uso (es decir, su vida útil), las mismas propiedades y características que poseía en el momento de su fabrica-

ción. En este capítulo vamos a describir los aspectos de la estabilidad del producto farmacéutico que son de interés principal para el farmacéutico y también se describirá los pasos necesarios para el desarrollo de estudios de estabilidad de medicamentos(1).

A la hora de elaborar un medicamento, se deben evitar los componentes y las condiciones que puedan provocar un deterioro físico excesivo o descomposición química de la preparación que se esté elaborando. La estabilidad (y, por tanto, el efecto clínico) sobre el medicamento elaborado, pueden verse comprometidos en gran medida por alteraciones aparentemente insignificantes o por componentes formulados de manera inapropiada. Por ello, se deben establecer y mantener las condiciones de formulación y elaboración que aseguren la estabilidad del fármaco para ayudar a prevenir el fracaso terapéutico y los eventos adversos. Los parámetros de estabilidad de un medicamento pueden verse influidos por las condiciones ambientales de almacenamiento (temperatura, luz, aire y humedad), así como por la composición de este.

En la tabla adjunta, se describen los cinco tipos de estabilidad generalmente reconocidos:

Tipo de estabilidad	Condiciones mantenidas durante la vida útil del medicamento
Química	Cada ingrediente activo conserva su integridad química y potencia nominal, dentro de los límites especificados.
Física	Se conservan las propiedades físicas originales, incluida la apariencia, la palatabilidad, la uniformidad, la disolución y la suspensibilidad.
Microbiológica	La esterilidad o la resistencia al crecimiento microbiano se mantiene de acuerdo con los requisitos especificados. Los agentes antimicrobianos presentes conservan su eficacia dentro de los límites especificados.
Terapéutica	El efecto terapéutico permanece sin cambios.
Toxicológica	No se produce un aumento significativo de la toxicidad.

1.2. FACTORES QUE AFECTAN A LA ESTABILIDAD DE UN MEDICAMENTO

En cuanto a los factores que pueden afectar a la estabilidad del medicamento o formulación, hay que destacar la composición, ya que, cada ingrediente, ya sea principio activo o excipiente, puede afectar la estabilidad de los fármacos y/o a las formas farmacéuticas. Estos factores pueden dividirse en:

- Factores ambientales: incluyen la exposición a temperaturas adversas, luz, humedad, oxígeno y dióxido de carbono.
- Factores de la forma farmacéutica: incluyen el tamaño de partícula (especialmente en emulsiones y suspensiones), pH, composición del sistema disolvente (es decir, porcentaje de agua "libre" y polaridad general), compatibilidad de aniones y cationes, fuerza iónica de la solución, concentración, aditivos químicos específicos y unión molecular y difusión de fármacos y excipientes.

A continuación, vamos a describir los factores o procesos químicos que afectan a la forma farmacéutica, ya que van a ser los responsables de causar una pérdida del contenido en principio activo y, por lo general, no proporcionan una evidencia visual u olfativa obvia de su aparición. Así se pueden describir, como reacciones principales de degradación:

- **Hidrólisis:** los ésteres y las β -lactamas son los enlaces químicos que tienen más probabilidades de hidrolizarse en presencia de agua. Por ejemplo, el éster de acetilo del ácido acetilsalicílico se hidroliza a ácido acético y ácido salicílico en presencia de humedad,

pero en un ambiente seco la hidrólisis de la aspirina es insignificante. La tasa de hidrólisis de la aspirina aumenta en proporción directa a la presión del vapor de agua en un ambiente. El enlace amida también se hidroliza, aunque generalmente a un ritmo más lento en comparación con los ésteres, así, la procaina (un éster) se hidrolizará en autoclave, pero la procainamida no. Por otro lado, el enlace amida o peptídico en péptidos y proteínas varía en la labilidad a la hidrólisis y los enlaces lactama y azometina (o imina) en las benzodiazepinas también son lábiles a la hidrólisis. Los principales aceleradores químicos o catalizadores de la hidrólisis son el pH adverso y las sustancias químicas específicas (por ejemplo glucosa y cobre en el caso de la hidrólisis de ampicilina).

- **Epimerización:** los miembros de la familia de las tetraciclinas tienen más probabilidades de sufrir epimerización. Esta reacción se produce rápidamente cuando el fármaco disuelto se expone a un pH de un intervalo intermedio (superior a 3) y da como resultado el reordenamiento estérico del grupo dimetilamino. El epímero de tetraciclina, la epitetraciclina, tiene poca o ninguna actividad antibacteriana.
- **Descarboxilación:** algunos ácidos carboxílicos disueltos, como el ácido p-aminosalicílico, pierden dióxido de carbono del grupo carboxilo cuando se calientan. El producto resultante tiene una potencia farmacológica reducida. La β -descarboxilación del grupo ceto puede ocurrir en algunos antibióticos que tienen un grupo carbonilo en el carbono β del ácido carboxílico o un anión carboxilato. Dichas descarboxilaciones ocurrirán en los siguientes antibióticos: carbenicilina sódica, ácido libre de carbenicilina, ticarcilina sódica y ácido libre de ticarcilina.
- **Deshidratación:** en el caso de la tetraciclina, la deshidratación catalizada por ácido, forma epianhidrotetraciclina, un producto que carece de actividad antibacteriana y causa toxicidad.
- **Oxidación:** las estructuras moleculares que tienen más probabilidades de oxidarse son aquellas con un grupo hidroxilo directamente unido a un anillo aromático (p. Ej., derivados de fenol como catecolaminas y morfina), dienos conjugados (p. Ej., vitamina A y ácidos grasos libres insaturados), anillos aromáticos heterocíclicos, nitroso y nitrito derivados y aldehídos (por ejemplo, aromatizantes). Los productos de oxidación generalmente carecen de actividad terapéutica. La identificación visual de la oxidación, por ejemplo, el cambio de epinefrina incolora a sus productos de color ámbar, puede no ser visible en algunas diluciones o detectarse a simple vista. La oxidación suele ser catalizada por valores de pH superiores a los óptimos, iones de metales pesados polivalentes (p. Ej., cobre y hierro) y exposición al oxígeno o a la luz ultravioleta. Las dos últimas causas de oxidación justifican el uso de productos químicos antioxidantes, atmósferas de nitrógeno durante el llenado de ampollas y viales, envases externos opacos y envases de plástico o vidrio ámbar transparente.
- **Descomposición fotoquímica:** la exposición, principalmente, a la luz ultravioleta puede causar oxidación (fotooxidación) y escisión (fotólisis) de los enlaces covalentes. La nifedipina, el nitroprusiato, la riboflavina y las fenotiazinas son muy lábiles a la fotooxidación. En compuestos susceptibles, la energía fotoquímica crea radicales libres intermedios, que pueden perpetuar reacciones en cadena.

- **Fuerza iónica:** el efecto de la concentración total de electrolitos disueltos sobre la velocidad de las reacciones de hidrólisis resulta de la influencia de la fuerza iónica en la atracción inter-iónica. En general, la constante de velocidad de hidrólisis es inversamente proporcional a la fuerza iónica con iones con carga opuesta (por ejemplo, catión de fármaco y aniones del excipiente) y directamente proporcional a la fuerza iónica con iones de carga similar. Una reacción que produce un ión de carga opuesta al ión del fármaco original debido al aumento de la fuerza iónica, puede aumentar la velocidad de hidrólisis del fármaco a medida que avanza la reacción. La alta fuerza iónica de las sales inorgánicas también puede reducir la solubilidad de otros fármacos.
- **Efecto del pH:** la degradación de muchos medicamentos en solución se acelera o desacelera exponencialmente a medida que el pH aumenta o disminuye en un rango específico de valores de pH. Un pH inadecuado junto con la exposición a temperaturas elevadas, puede ser un factor determinante con una mayor probabilidad de causar una pérdida clínicamente significativa de fármaco, como resultado de reacciones de hidrólisis y oxidación. Una solución o suspensión de fármaco, por ejemplo, puede ser estable durante días, semanas o incluso años en su formulación original, pero cuando se mezcla con otro líquido que cambia el pH, se degrada en minutos o días. Es posible que un cambio de pH de solo 1 unidad (p. Ej., De 4 a 3 o de 8 a 9) pueda disminuir la estabilidad del fármaco en un factor de 10 o más. Un sistema tampón o regulador del pH, generalmente está compuesto por un ácido o base débil y su sal, es un excipiente habitual que se usa en preparaciones líquidas para mantener el pH en un rango que minimiza la tasa de degradación del fármaco. El pH de las soluciones de fármacos también se puede tamponar o ajustar para lograr la solubilidad del fármaco. Por ejemplo, el pH en relación con pKa controla las fracciones de las especies de electrolitos orgánicos débiles normalmente más solubles ionizados y menos solubles no ionizados. También es importante la influencia del pH en la estabilidad física de los sistemas de dos fases, especialmente las emulsiones. Por ejemplo, la emulsión lipídica intravenosa se desestabiliza por el pH ácido.
- **Compatibilidad interiónica ($ion N + -ion N^-$):** la compatibilidad o solubilidad de los iones con carga opuesta depende principalmente del número de cargas por ion y del tamaño molecular de los iones. En general, es más probable que los iones polivalentes de carga opuesta sean incompatibles. Por tanto, es probable que se produzca una incompatibilidad tras la adición de un ion grande con una carga opuesta a la del fármaco.
- **Estabilidad en estado sólido:** las reacciones en estado sólido son relativamente lentas; por lo tanto, la estabilidad de los medicamentos en estado sólido rara vez es un problema de formulación. La tasa de degradación de los sólidos secos se caracteriza generalmente por una cinética de primer orden o una curva sigmoidea. Por lo tanto, los medicamentos sólidos con temperaturas de punto de fusión más bajas no deben combinarse con otros productos químicos que formarían una mezcla eutéctica. Cuando hay humedad, la descomposición del fármaco en estado sólido puede cambiar a una cinética química de orden cero porque la velocidad está controlada por la fracción relativamente pequeña del fármaco que existe en una solución saturada, que se encuentra (de manera imperceptible) en la superficie o en la mayor parte del producto sólido.

- **Temperatura:** en general, la velocidad de una reacción química aumenta exponencialmente por cada 10°C de aumento en la temperatura. Esta relación se ha observado para casi todas las reacciones de hidrólisis de fármacos y algunas reacciones de oxidación. El factor real de aumento de velocidad depende de la energía de activación de la reacción en particular. La energía de activación es función del enlace reactivo específico y la formulación del fármaco (p. Ej., disolvente, pH, aditivos). Como ejemplo, consideremos un medicamento hidrolizable que requiere refrigeración y que está expuesto a un aumento de 20°C de temperatura, se debe esperar que la vida útil del medicamento a esta temperatura disminuya entre una cuarta y una vigesimoquinta parte. Hay que tener también en cuenta, que las bajas temperaturas inadecuadas pueden causar problemas. Por ejemplo, la refrigeración puede causar una viscosidad extrema en algunos medicamentos líquidos y/o causar sobresaturación en otros. La solubilidad de una sustancia generalmente aumenta con la temperatura. Si se enfría una solución saturada, la solubilidad disminuirá y precipitará el exceso de soluto. La congelación puede romper o causar un gran aumento en el tamaño de los glóbulos de las emulsiones; puede desnaturalizar proteínas; y en casos raros, puede causar la formación de estados polimórficos menos solubles de algunos fármacos(1).

2 DESARROLLO DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

El objetivo de las pruebas o estudios de estabilidad es proporcionar evidencia sobre cómo varía la calidad de una sustancia o producto farmacéutico con el tiempo bajo la influencia de una serie de factores ambientales como la temperatura, la humedad y la luz, y establecer un período de vida útil para el producto farmacéutico y las condiciones de almacenamiento recomendadas.

La elección de las condiciones de estas pruebas o ensayos, vienen definidas por las guidelines de las normas ICH (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use), basándose en un análisis de los efectos de las condiciones climáticas en las tres regiones de la Comunidad Europea, Japón y Estados Unidos. El Consejo de la ICH es el único que reúne a las autoridades reguladoras y a la industria farmacéutica para debatir los aspectos científicos y técnicos de los productos farmacéuticos y elaborar las directrices ICH. Desde su creación en 1990, la ICH ha evolucionado gradualmente para responder a los avances cada vez más globales en el sector farmacéutico, y estas directrices de la ICH son aplicadas por un número cada vez mayor de autoridades reguladoras. La misión de la ICH es lograr una mayor armonización en todo el mundo para garantizar que se desarrollen medicamentos seguros, eficaces y de alta calidad, y que se registren y mantengan de la manera más eficiente posible en cuanto a recursos, cumpliendo al mismo tiempo con altos estándares (2).

2.1. ESTABILIDAD FISICOQUÍMICA

2.1.1 TÉCNICAS PARA ANÁLISIS DE IMPUREZAS EN MEDICAMENTOS

Si realizamos una revisión de la bibliografía publicada en análisis y estudios de estabilidad las técnicas más comúnmente utilizadas son las técnicas titrimétricas, espectrofotométricas y cromatográficas(3).

2.1.1.1 Técnicas tritrimétricas y espectrofotométricas

Uno de los principales objetivos del estudio de estabilidad es cuantificar las impurezas orgánicas residuales, los productos de degradación inducidos por el estrés y los derivados relacionados de las impurezas. Pero para la mayoría de los casos, los métodos titrimétricos y espectroscópicos no son lo suficientemente sensibles. Debido a esta limitación, estos métodos no se utilizan para analizar muestras de estabilidad en la actualidad.

2.1.1.2 Cromatografía

Las pautas regulatorias actuales son muy estrictas con respecto a la cuantificación de impurezas en productos farmacéuticos. El método cromatográfico posee ventajas sobre otros en la separación de todos los compuestos en una sola pasada con buena selectividad, sensibilidad, exactitud, precisión y robustez. Por lo tanto, esta técnica se emplea ampliamente para desarrollar métodos indicadores de la estabilidad para la mayoría de los analitos, incluidos los compuestos no volátiles, sensibles al calor y altamente polares. Casi todos los métodos indicadores de estabilidad se desarrollan mediante el uso de un sistema de cromatografía líquida de ultra rendimiento (UPLC) y cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). El monitoreo y control de impurezas son hoy en día una consideración obligatoria y más importante para las industrias farmacéuticas. Las industrias farmacéuticas están surgiendo con el objetivo de desarrollar nuevos medicamentos con regularidad. El control de las impurezas garantiza la seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos. En el pasado, los ensayos de pureza no se utilizaron para analizar todo tipo de principios activos debido a falta de técnicas instrumentales adecuadas. Pero con la aparición de técnicas cromatográficas modernas, la identificación de impurezas se vuelve más fácil. Esto permite al fabricante identificar la posible ruta de degradación de los fármacos activos y elaborar una estrategia para minimizar su presencia en el producto final (4).

2.1.1.3 Técnicas avanzadas

Las técnicas combinadas como cromatografía líquida asociada a espectrometría de masas (LC-MS) y cromatografía líquida asociada a espectrometría de resonancia magnética nuclear (LC-NMR) se emplean con frecuencia para identificar y caracterizar los productos de degradación en el programa de estudios de estabilidad. Dichas técnicas permiten dilucidar la estructura de las impurezas, lo que ayuda a tomar las precauciones necesarias para mantenerlas dentro del límite deseado. La elucidación de la estructura de las sustancias de degradación es importante para identificar las impurezas que podrían formarse por encima del límite aceptable durante los estudios de estabilidad en tiempo real o a largo plazo(5,6).

Estas nuevas tecnologías analíticas se utilizan ampliamente para desarrollar métodos indicadores de estabilidad. Cualquier impureza desconocida observada durante el desarrollo farmacéutico, la prueba de degradación forzada y los experimentos regulares de estabilidad de los fármacos activos y sus productos se aíslan y analizan con procedimientos cromatográficos como , HPLC, cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía de gases (GC), electroforesis capilar (CE), cromatografía de intercambio catiónico (CEC) y cromatografía de fluidos supercrítica (SFC). Las técnicas combinadas: detección de matriz de diodos de HPLC (DAD), LC-MS, LC-NMR y cromatografía de gases-espectrometría de

masas (GC-MS) se emplean en caso de dificultades en el aislamiento de degradantes en su forma pura. Diversas publicaciones discutieron el papel de las técnicas con especial interés en el aislamiento e identificación de los productos de degradación y las impurezas de los productos farmacéuticos(7–10).

De todas las técnicas propuestas, vamos a desarrollar más profundamente las técnicas de separación cromatográficas, concretamente la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

2.1.2 CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN

La HPLC es una técnica de separación física realizada en fase líquida en la que una muestra se separa en sus componentes constitutivos (o analitos) mediante la distribución entre la fase móvil (un líquido que fluye) y una fase estacionaria (sorbentes empaquetados dentro de una columna). Un detector en línea controla la concentración de cada componente separado en el efluente de la columna y genera un cromatograma. La HPLC es la técnica analítica más utilizada para el análisis cuantitativo de productos farmacéuticos, biomoléculas, polímeros y otros compuestos orgánicos.

El objetivo del análisis por HPLC es separar el o los analitos de los otros componentes de la muestra para obtener una cuantificación precisa de cada analito. Para lograr este objetivo, hay que tener en cuenta los siguientes puntos clave:

- La muestra debe ser soluble, ya que, si no está en disolución, no puede ser analizada por HPLC. Aunque esto puede parecer obvio, los problemas de solubilidad complican los ensayos reales de fármacos con baja solubilidad y formulaciones de liberación controlada. Muchas situaciones encontradas en análisis farmacéuticos, como la baja recuperación, la falta de equilibrio de masas y resultados fuera de especificación, pueden deberse a problemas de solubilidad en un paso de la preparación de la muestra, más que del propio análisis por HPLC.
- Para la separación, los analitos deben ser retenidos y tener una migración a través de la columna cromatográfica y por tanto, ésta no puede producirse sin retención e interacción con la fase estacionaria. Además, los analitos deben mostrar una retención diferencial frente a otros componentes.
- La fase móvil es la que realmente controla la separación por HPLC, mientras que la fase estacionaria proporciona la retención e influye en la separación. Los esfuerzos de desarrollo de métodos por HPLC se centran en encontrar un conjunto de condiciones de fase móvil (composición, pH, fuerza iónica,...) que proporcionen una adecuada separación de los picos cromatográficos del analito con respecto a los picos de los otros componentes de la muestra.
- La solución final del analito debe prepararse en la fase móvil o en un disolvente más débil que la fase móvil inicial. Muchas anomalías cromatográficas, como los picos divididos o picos frontales son causadas por la inyección de un analito disuelto en un disolvente fuerte. Si es necesario utilizar un disolvente fuerte por consideraciones de solubilidad, debe considerarse un volumen de inyección menor (5-10 μL)(11).

- Para el desarrollo de los estudios de estabilidad de medicamentos, se hace necesario el conocer los conceptos fundamentales que rigen las separaciones con esta técnica (retención, factor de capacidad, eficacia de la columna, ...) y también el conocer las propiedades de los disolventes, tampones y columnas para obtener el mayor rendimiento en la separación de los distintos componentes. Como este no es el objetivo de este capítulo, se pueden consultar fuentes que ayuden a entender estos conceptos(11,12).

2.1.3 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

La validación del método es el proceso de garantizar que un procedimiento de análisis se ajusta a las normas aceptadas de fiabilidad, exactitud y precisión para su propósito. En resumen, la validación es el acto de confirmar que un método hace lo que debe hacer. Aunque la validación es obligatoria según la norma y es necesaria para todos los métodos reglamentarios, la ejecución real de las actividades de validación está abierta a la interpretación y las prácticas difieren mucho entre las organizaciones. Existen varios documentos que proporcionan directrices sobre de la validación de productos farmacéuticos como son las guideline de la International Conference on Armonization (ICH) *Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1)* o el *capítulo general <1225> de la USP* que orienta sobre los requisitos para la validación de los métodos analíticos, ambos, suelen ser los documentos de orientación relacionados con la validación de métodos a nivel farmacéutico(2,13).

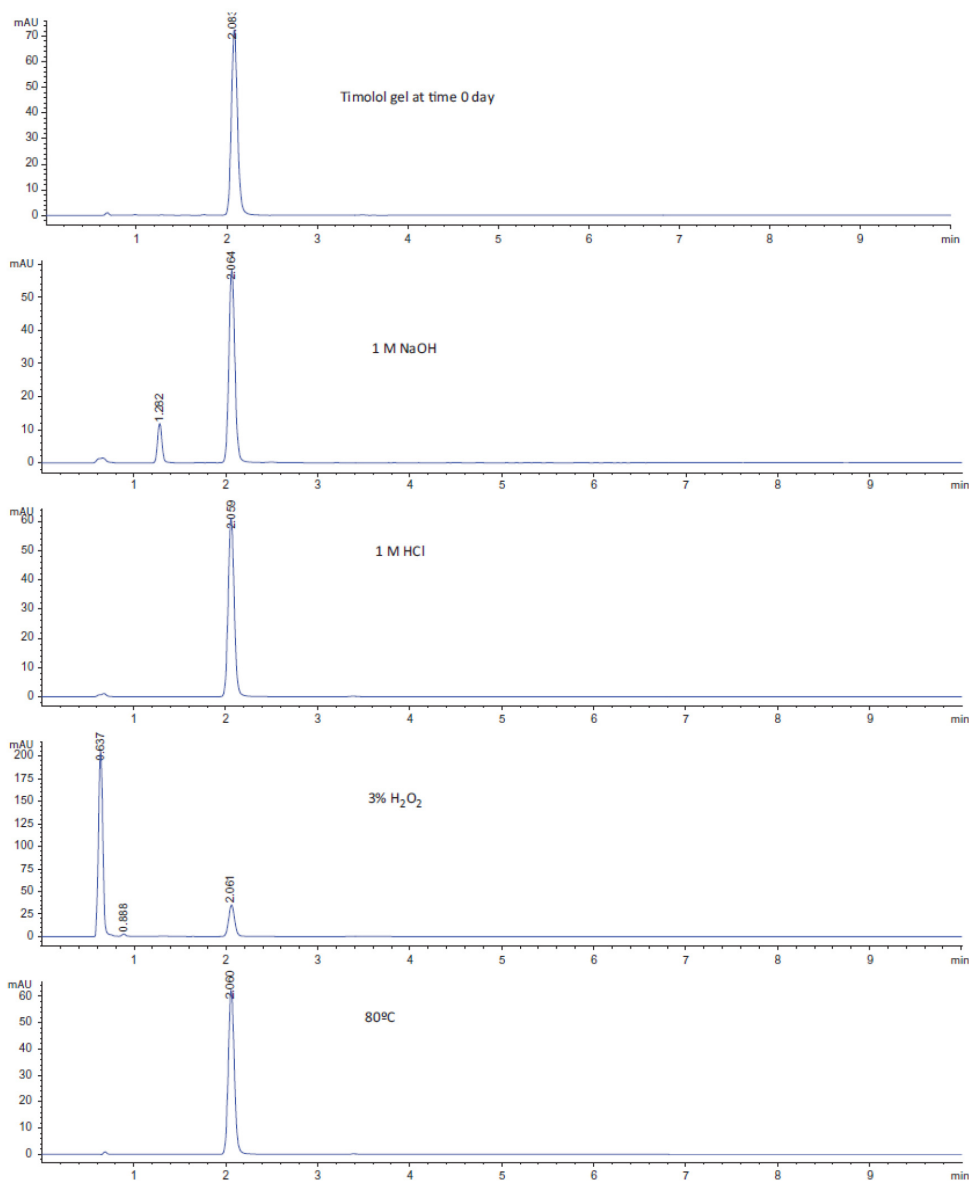
2.1.4 ESTUDIOS DE DEGRADACIÓN FORZADA

Los estudios de degradación implican la exposición de la muestra a una variedad de condiciones de estrés para evaluar la especificidad de los productos de degradación generados. La especificidad es la capacidad de un método para discriminar entre el analito de interés y otros componentes presentes en la muestra. El objetivo es demostrar que nuestro método cromatográfico HPLC es indicador de estabilidad. Por tanto, en los estudios de degradación, el/los principio/s activo/s se exponen a las condiciones de estrés, que pueden incluir, entre otras, exposición al calor, la luz, los medios ácidos, medios alcalinos y entornos oxidativos. Pueden utilizarse otras condiciones en función de la naturaleza y la química del ensayo. La degradación forzada con no más del 20% de degradación de la sustancia farmacológica, aunque puede ser aceptable un porcentaje mayor en función de las propiedades particulares del fármaco. Se debe hacer un esfuerzo razonable para forzar la degradación de las muestras hasta que aparezcan los posibles productos de degradación. Si los experimentos planeados no muestran ninguna degradación apreciable, se puede aumentar la fuerza y/o el tiempo de exposición de la condición de estrés. Aunque hay que tener en cuenta, la guía ICH Q1A sugiere que el examen de un producto de degradación específico puede no ser necesario si se demuestra que la probabilidad de su formación está ausente en condiciones de almacenamiento aceleradas o a largo plazo. La tabla 4 muestra las condiciones sugeridas para estudios de degradación forzada(2).

Tabla 4. Condiciones propuestas para el desarrollo de estudios de degradación forzada

Medio degradante	Condiciones sugeridas
Ácido	24-48 h exposición HCl 1N
Alcalino	24-48 h exposición NaOH 1N
Oxidante	24-48 h exposición 10-15% H ₂ O ₂
Calor	24-48 h exposición a 80°C
Luz	1 h exposición a luz ultravioleta

En los siguiente cromatogramas se pueden apreciar la aparición de productos de degradación tras la exposición a condiciones de estrés de un gel de timolol al 0.05%(14):



2.2. CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL DESARROLLO DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

2.2.1 ELABORACIÓN DE LA FORMULACIÓN

A la hora de desarrollar un estudio de estabilidad, la formulación a estudiar, es decir, la preparación y el envase seleccionado, deben ser validados. Al planificar un estudio de estabilidad, se asume como condición previa que se ha consultado la bibliografía disponible para establecer que la formulación no contiene incompatibilidades conocidas y que no hay interacciones conocidas entre el contenido y el envase, por ello, se deben de tener muy bien caracterizados previamente todos los componentes de la formulación (naturaleza y origen) y también del envase en cuestión. Si no hay datos disponibles, deberán realizarse estudios preliminares.

2.2.2 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y OTROS ASPECTOS METODOLÓGICOS

En general, un medicamento debe evaluarse en condiciones de almacenamiento (con las tolerancias adecuadas) que comprueben su estabilidad térmica y, si procede, su sensibilidad a la humedad (HR) o la posible pérdida de disolventes. Las condiciones de almacenamiento y la duración de los estudios elegidos deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento y el uso posterior. En el desarrollo de un estudio de estabilidad, es el investigador el que debe de fijar las condiciones de almacenamiento de la formulación a estudiar en función de las necesidades que tenga, generalmente de acuerdo a las recomendaciones de las guías ICH(2). De forma general, las condiciones de almacenamiento pueden ser:

A. REFRIGERACIÓN

Si los datos de la literatura recomiendan la refrigeración, o indican algún dato de que el principio activo es termosensible porque se hayan realizado análisis a 25°C que muestran degradación rápida de la molécula, se considerará un estudio de estabilidad en refrigeración. El estudio deberá ser realizado en las condiciones recomendadas por la ICH(2), es decir, a 5°C±3°C en una cámara climática, en caso de no disponer de ella, la estabilidad se evaluará en un frigorífico con mediciones periódicas de la temperatura. Se recomienda que la sonda de medición de la temperatura se coloque cerca de la preparación para más fiabilidad y que de esta manera, queden registradas perfectamente las variaciones significativas de temperatura dentro del frigorífico.

B. TEMPERATURA AMBIENTE

Siempre que no se sepa que el ingrediente activo es inestable al calor, las pruebas se realizan a temperaturas cercanas a los 25°C. Es deseable desarrollar el estudio en una cámara climática, para mantener las condiciones de acuerdo a las guías ICH, es decir, 25°C±2°C/60% HR±5% HR. De lo contrario, el estudio puede realizarse a temperatura ambiente, registrando la temperatura ambiental regularmente. Los datos de estabilidad de la formulación de estudio se deben mostrar para el rango de temperaturas reales medidas durante el estudio.

C. CONDICIONES ACELERADAS (40°C)

Las guías ICH(2) contemplan el desarrollo del estudio de estabilidad para una formulación en condiciones aceleradas a 40°C±2°C/75% Humedad relativa (HR)±5% HR. Esta condición puede

dar información en el corto plazo de la sensibilidad al calor de un principio activo o puede acelerar las interacciones del principio activo con los excipientes de la formulación, orientando al investigador de lo que está ocurriendo, en comparación con las condiciones a temperatura ambiente y en refrigeración.

D. CONGELACIÓN

Esta condición puede ser interesante si los datos de la literatura recomiendan la congelación, o si el ingrediente activo se degrada rápidamente a temperatura ambiente o después de la refrigeración. Las condiciones de congelación para una formulación se recomiendan que sean aproximadamente a -20°C . Se debe realizar un registro regular de la temperatura para en la medida de lo posible, mantener una temperatura de $-20^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$. Por lo tanto, es importante que se definan las condiciones para descongelar el preparado y estudiar su estabilidad después de esta fase de descongelación.

E. FOTOESTABILIDAD

Las características intrínsecas de fotoestabilidad de la formulación a estudiar deben ser evaluadas para demostrar que, en su caso, la exposición a la luz no produce cambios inaceptables o pérdidas de los atributos de calidad del preparado. En ausencia de datos de la literatura sobre la posible fotosensibilidad del principio activo, se recomienda desarrollar el estudio de estabilidad bajo luz ambiental diurna/nocturna. Si se sabe que la molécula es fotosensible, las pruebas se llevarán a cabo protegiendo el preparado con un envase adecuado (frasco ámbar, envase opaco,...) y unas condiciones de almacenamiento adecuadas, al abrigo de la luz.

• MUESTREO

Los estudios de estabilidad deben realizarse preferentemente en un solo lote de fabricación, a fin de evitar la introducción de variabilidad derivada del proceso de fabricación. Además, el lote de prueba debe incluir al menos 3 unidades, para obtener un mínimo de 3 mediciones independientes. En la medida de lo posible, las unidades deben prepararse en condiciones que reflejen las circunstancias en las que se vaya a utilizar el producto, con los mismos volúmenes, y es preferible crear una unidad de preparación por punto de tiempo de muestreo. Si no es posible utilizar unidades diferentes para cada punto de muestreo (por ejemplo, en el caso de un medicamento de elevado coste), se puede utilizar una unidad para todos los puntos temporales de muestreo, pero debe limitarse el volumen máximo de las muestras para no modificar en exceso la superficie de contacto entre el contenido y el recipiente. También es posible que en los muestreos múltiples se produzca un fallo de sellado en el recipiente y que ello repercuta negativamente en la estabilidad del preparado, generalmente por contaminación microbiológica lo que podría alterar las propiedades de la formulación. Las pruebas deben repetirse entonces 3 veces, en preparaciones de diferentes lotes (2).

• DURACIÓN DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD Y MUESTREO

Se recomienda realizar estudios en tiempo real, limitando el período de almacenamiento a 1 año para mantenerse dentro de los límites aceptables con respecto a las prácticas hospitalarias normales. Una buena estrategia sería realizar los estudios de 3, 6, 9 o 12 meses según el alcance y las necesidades sobre la formulación en cuestión. Los estudios de degradación acelerados previos, pueden ayudar a tener una idea de las vías de degradación de las moléculas y

tener caracterizadas las propiedades de degradación de estas. En tal caso, sería recomendable trabajar de acuerdo con la metodología dictada por la ICH(2).

En cuanto al muestreo:

- Es fundamental comenzar a tiempo cero (T₀), ya que nos servirá de referencia para todo el estudio y se debe de realizar inmediatamente después de la fabricación.
- Posteriormente, se calculan los puntos de tiempo de muestreo con referencia a la duración máxima prevista, por ejemplo, para 90 días de estudio, el muestreo puede ser 0, 2, 6, 10, 14, 20, 30, 40, 50, 70 y 90 (11 puntos de muestreo en total).
- Se recomienda establecer un mínimo de 5 puntos de tiempo de muestreo entre el tiempo inicial T₀ y la duración máxima.

Estas frecuencias pueden ajustarse para que se ajusten a un horario de trabajo razonable, manteniéndose, por ejemplo, dentro del horario de trabajo del laboratorio. Sin embargo, para estudios cortos (≤ 72 horas), se recomienda que el calendario de muestreo se siga lo más estrictamente posible. Proponemos el calendario siguiente (Tabla 5), basado en duraciones de estudio que van de 7 días a 1 año. Para el caso específico de la estabilidad post-descongelación, el muestreo se debe realizar inmediatamente después de la descongelación del preparado, y a las 24 horas. El valor de referencia sigue siendo el valor obtenido en T₀, es decir, el valor medido inmediatamente después de la elaboración y antes de la congelación. Este procedimiento es aplicable a cualquier estudio que implique dos modos de almacenamiento sucesivos (por ejemplo, refrigeración, luego almacenamiento a temperatura ambiente, o refrigeración después de descongelación). Si se prevé una inestabilidad de la preparación, la frecuencia de muestreo debe aumentarse al comienzo del período de prueba. Si los resultados del estudio muestran alteraciones rápidas en la preparación las pruebas se realizarán de nuevo con una duración máxima más corta, recalculando las frecuencias de muestreo con referencia a la tabla 5 (15).

Tabla 5. Propuesta de muestreo para diferentes tiempos de estudios de estabilidad

Tiempo de inicio (T ₀)	Tiempos de muestreo							
0			6h	12h	24h	72h	5d	7d
0			24h	48h	7d	15d	22d	30d
0		24h	72h	7d	15d	30d	2m	3m
0		24h	7d	15d	30d	2m	3m	6m
0	24h	7d	30d	2m	3m	6m	9m	12m

• LÍMITES DE ESTABILIDAD

La estabilidad de una especialidad farmacéutica es su capacidad de mantener sus propiedades dentro de los límites aceptados durante su vida útil, es decir, los aspectos fisicoquímicos, microbiológicos y biofarmacéuticos del preparado. El problema radica en cómo se definen los límites en cuanto a la concentración en principios activos y su cambio a lo largo del tiempo, en general, se acepta que el límite de estabilidad de una formulación dada se establece cuando no hay cambios en la cuantificación del principio activo superiores al 10% con respecto a la cantidad nominal o declarada a T₀, o lo que es lo mismo, la concentración de principio activo se mantiene por encima del 90% con respecto la cantidad nominal o declarada a T₀, aunque esto puede variar según las fuentes que consultemos. Una aproximación válida podría ser tomar como referencia la monografía por especialidad farmacéutica concreta de la farmacopea que más se

aproxime a nuestra formulación de estudio, generalmente, tanto en la USP como en la British Pharmacopea (BP) suelen describir los límites inferiores y superiores en porcentaje con respecto a la cantidad nominal que deben cumplir las formulaciones para ser aceptadas como válidas. En estas monografías podemos encontrar orientación sobre como analizar otros parámetros, así como, la metodología para analizar no sólo el principio activo, sino también las impurezas de la monografía en cuestión (si es que hubiera que analizarla) y sus límites aceptables, o bien en el caso de que sean preparados líquidos, el pH o las condiciones del envase que debe tener la especialidad farmacéutica para mantener sus atributos de calidad intactos. La concentración de principio activo se expresa en porcentaje de la concentración inicial obtenida en T0, es decir, inmediatamente después de la fabricación del preparado. Para cada momento, se calcula el porcentaje medio y el intervalo de confianza del 95% en torno a esa media (2,14,16).

2.2.3 ENSAYOS COMPLEMENTARIOS PARA EVALUAR LA ESTABILIDAD FISICOQUÍMICA

Centrándonos en las preparaciones líquidas, otros tipos de ensayos que pueden apoyar la estabilidad de la formulación y que se consideran importantes, son la determinación del pH, control de partículas visibles y sub-visibles, determinación de la osmolaridad, claridad y viscosidad.

A. DETERMINACIÓN DEL pH

El pH de una solución acuosa es un factor crítico que se ha de tener en cuenta para todos aquellos medicamentos que se encuentran en formas líquidas acuosas. El efecto que el pH puede ejercer sobre la solubilidad condiciona de manera decisiva la estabilidad de los medicamentos a administrar. Además, puede verse comprometida la tolerancia biológica de la forma farmacéutica y la actividad del principio activo. La solubilidad de los fármacos ácidos y básicos es pH dependiente y está en función de su constante de ionización, lo cual origina un equilibrio entre la especie ionizada y la no ionizada, produciendo la disolución del ácido y/o de la base. Las reacciones acuosas son generalmente catalizadas por el pH. Se han hecho estudios que miden las velocidades de degradación a distintos pH, manteniendo constante la temperatura, fuerza iónica y concentración del solvente. En estos estudios se concluye que, si el pH no se encuentra dentro de un rango de máxima estabilidad, predomina la forma no ionizada del fármaco, dando lugar a la formación de precipitados insolubles(17).

Durante el almacenamiento de la formulación, se pueden dar cambios en el pH a lo largo del tiempo, que puede incluir una degradación del propio principio activo, la degradación de un excipiente, una interacción envase/contenido o la interacción del principio activo y un excipiente. Por tanto, resulta crucial mantener el pH de la formulación en el rango de máxima estabilidad para el principio activo y excipientes. La determinación se recomienda que se haga en paralelo con los días de análisis por HPLC.

Las principales farmacopeas (por ej., PhEur, USP,...) recomiendan la determinación potenciométrica del pH, que se realiza midiendo la diferencia de potencial entre 2 electrodos adecuados sumergidos en la solución a examinar: uno de estos electrodos es sensible a los iones de hidrógeno (normalmente un electrodo de vidrio) y el otro es el electrodo de referencia (18).

B. CONTROL DE PARTÍCULAS

• Partículas visibles

La contaminación por partículas consiste en sustancias móviles no disueltas, distintas de las burbujas de gas, presentes involuntariamente en los preparados líquidos. La prueba está destinada a proporcionar un procedimiento sencillo para la evaluación visual de la calidad de los preparados líquidos.

En cuanto a las características y descripción del equipo (figura 8), consiste en un puesto de observación en una estación de visualización que comprende: un panel negro mate (A) de tamaño adecuado mantenido en posición vertical, un panel blanco no deslumbrante (B) de tamaño adecuado colocado en posición vertical junto al panel negro, un panel blanco no deslumbrante (C) de tamaño adecuado mantenido en posición horizontal junto a (A) y (B), un portalámparas (D) provisto de una fuente de luz blanca sombreada y de un difusor de luz adecuado (por ejemplo, un iluminador de visualización que contenga dos tubos fluorescentes de 13 W, de 525 mm de longitud cada uno, o una fuente de luz de diodos emisores de luz (LED) adecuada). La intensidad de la iluminación en el punto de observación se mantiene entre 2000 lux y 3750 lux, aunque pueden ser necesarios valores más altos para los envases de vidrio o plástico de color y para los preparados de color o turbios.

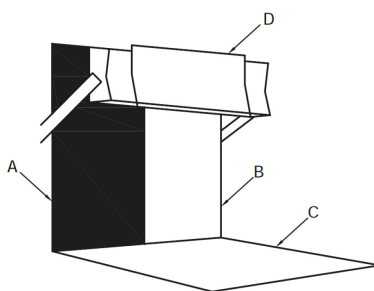


Figura 8. Equipo para control de partículas visibles

Para realizar una inspección visual adecuada del envase y del contenido, se recomienda la retirada de cualquier etiqueta adherida al envase, posteriormente, girar o invertir suavemente el envase, asegurándose de que no se introduzcan burbujas de aire, y observar durante unos 5 segundos frente al panel blanco (B), aunque pueden ser necesarios tiempos de observación más largos en el caso de los recipientes de vidrio o plástico de color y en el caso de los recipientes de color o preparados turbios. Cuando la inspección en el contenedor primario no sea posible, el contenido podrá ser transferido para su inspección en un recipiente de muestras que no contenga partículas visibles, tomando precauciones para evitar la contaminación durante la transferencia. Posteriormente, hay que repetir la inspección frente al panel negro (A) y por último, registrar la presencia de cualquier partícula visible(19).

• Partículas sub-visibles

Esta monografía es aplicable a los preparados inyectables y a los preparados para infusión, pero se puede ampliar su aplicabilidad en el ámbito de los estudios de estabilidad a otras formas farmacéuticas para detectar una posible inestabilidad por precipitación de partículas muy finas. Para ello hay disponibles dos métodos(20):

I) Métodos de obscuración de la luz: El aparato es un sistema de recuento de partículas

en líquido que utiliza un sensor de oscurecimiento de luz con un dispositivo de alimentación de muestras adecuado para suministrar alícuotas controladas de la muestra para su análisis. Las partículas suspendidas en el fluido de la muestra que fluye entre una fuente de luz y el sensor producen cambios en la señal que se correlacionan con la dimensión de las partículas.

- II) Test de conteo de partículas por microscopio: en este segundo método, se utiliza un microscopio binocular adecuado, un conjunto de filtros para retener las partículas y un filtro de membrana para el examen. El microscopio se ajusta a 100 ± 10 aumentos y está equipado con un micrómetro ocular calibrado con un micrómetro objetivo, una platina mecánica capaz de sostener y recorrer toda la zona de filtración del filtro de membrana, y dos iluminadores adecuados para proporcionar una iluminación episcópica además de una iluminación oblicua. El número de partículas encontradas debe relacionarse con el volumen filtrado y compararse con el umbral definido en la farmacopea. En el marco de un estudio de estabilidad, el resultado obtenido tras el tiempo de conservación se comparará con el determinado inmediatamente después de la elaboración del preparado.

C. OSMOLARIDAD/OSMOLALIDAD

La osmolaridad es una propiedad coligativa, esto significa, que las propiedades de las disoluciones y sus componentes, dependen únicamente del número de moléculas de soluto no volátil en relación al número de moléculas de solvente y no de su naturaleza, es decir, de la concentración de moléculas osmóticamente activas por unidad de volumen (se mide en Osmol/L o mOsmol/L). Es diferente de la osmolalidad, que es la cantidad de moléculas osmóticamente activas por unidad de masa (se mide en Osmol/kg o mOsmol/kg). Una molécula osmóticamente activa se define como cualquier elemento (ion, molécula) capaz de atraer moléculas de agua a través de una membrana. Esta fuerza de atracción se llama presión osmótica. En la práctica, la osmolalidad es una forma global de medir la contribución de los diferentes solutos presentes en una solución, es decir, la presión osmótica en una solución. Por tanto, en un estudio de estabilidad, la determinación de la osmolaridad puede considerarse un parámetro de ayuda para confirmar la estabilidad química, ya que, si se generasen productos de degradación a lo largo del tiempo, la osmolaridad podría alterarse en comparación con la formulación recién elaborada.

La osmolalidad de una solución se determina comúnmente mediante la medición de la disminución del punto de congelación de la solución. El aparato de medida es un osmómetro, que consta de lo siguiente: un medio para enfriar el recipiente utilizado para la medición, una resistencia sensible a la temperatura (termistor), con un dispositivo de medición de diferencia de corriente o de potencial apropiado que puede graduarse en cambios de temperatura o en osmolalidad y un medio para mezclar la muestra. Los osmómetros que miden las presiones de vapor de las soluciones se emplean con menos frecuencia. Requieren un menor volumen de muestra (generalmente unos 5 μ L), pero la exactitud y la precisión de la determinación de la osmolalidad resultante son comparables a las obtenidas mediante el uso de osmómetros que dependen de los puntos de congelación observados de las soluciones(20).

D. VISCOSIDAD

La viscosidad dinámica o coeficiente de viscosidad η es la fuerza tangencial por unidad de superficie, conocida como tensión de corte τ y expresada en pascuales, necesaria para desplazar, paralelamente al plano de deslizamiento, una capa de líquido de 1 metro cuadrado a una velocidad (v) de 1 metro por segundo con respecto a una capa paralela a una distancia (x) de 1 metro. La viscosidad está directamente relacionada con la temperatura.

Puede utilizarse un viscosímetro capilar para determinar la viscosidad de los líquidos newtonianos y un viscosímetro rotatorio para determinar la viscosidad de los líquidos newtonianos y no newtonianos(21). La metodología y aparataje necesarios vienen descritos en la Farmacopea Europea capítulos 2.2.9. y 2.2.10 (23,24).

Durante la conservación de una formulación, la viscosidad puede cambiar a lo largo del tiempo modificándose y pudiendo variar las propiedades de la formulación, volviéndose más o menos fluidas e impactando en la dosificación. Esta propiedad no debe cambiar con el tiempo.

E. CLARIDAD Y GRADO DE OPALESCENCIA

La opalescencia es el efecto de la absorción o dispersión de la luz por partículas submicroscópicas o variaciones de la homogeneidad en términos de densidad óptica (inhomogeneidades). La ausencia de partículas o inhomogeneidades en una solución resulta en una solución clara. La metodología viene reflejada en la monografía 2.2.1. de la Farmacopea Europea. La prueba de claridad en los estudios de estabilidad tiene por objeto comprobar que un producto está realmente disuelto y que no precipita lentamente después de la elaboración. Los cambios de aspecto con el paso del tiempo pueden indicar que se ha producido una degradación del preparado que ha dado lugar a un enturbiamiento o a la formación de un precipitado o incluso la formación de gas(25).

F. COLOR

Un preparado farmacéutico en forma de solución debe mantener a lo largo de su conservación, una composición constante, es decir, no deben producirse cambios en todas sus propiedades físicas, incluyendo la coloración. En efecto, un cambio de color puede significar un cambio de composición. Sin embargo, la ausencia de cambio de color no significa que no se haya producido un cambio en la composición. La coloración de una solución puede evaluarse a simple vista o por espectrofotometría visible. En la monografía 2.2.2. de la Ph. Eur. se describen dos procedimientos para evaluar el grado de coloración de los líquidos en los tonos marrón-amarillo-rojo(26).

G. OLOR

Los cambios de olor pueden indicar algún tipo de inestabilidad fisicoquímica o microbiológica de la formulación a lo largo del tiempo. Los estudios destinados a evaluar el olor sólo deben realizarse en la presencia de que el producto no sea tóxico. El procedimiento viene descrito en la monografía 2.3.4 de la Ph. Eur., es un procedimiento sencillo y consiste en extender una fina capa (0,5 g a 2,0 g) de la sustancia a examinar en un vidrio de reloj de 6 a 8 cm de diámetro, al cabo de 15 minutos, determinar el olor o verificar la ausencia de olor(26).

En la siguiente tabla 6, se recogen los ensayos recomendados en las diferentes formas líquidas(16,28):

	pH	Partículas	Osmolaridad	Viscosidad	Claridad	Color	Olor
Soluciones orales	XXX	X	X	XXX	X	X	X
Soluciones dérmicas	XXX				X	XXX	X
Soluciones Inyectables	XXX	XXX	XXX		XXX	XXX	X
Colirios	XXX	XXX	XXX	X	XXX	XXX	X

2.3. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD MICROBIOLÓGICA

La estabilidad microbiológica o la resistencia al crecimiento microbiano se debe de mantener de acuerdo con los requisitos especificados, según el preparado (estéril o no estéril). Los agentes antimicrobianos presentes conservan su eficacia dentro de los límites especificados. Para un preparado estéril, se espera que no haya gérmenes, mientras que para los preparados que no son obligatoriamente estériles, existen en las distintas farmacopeas límites de tolerancia en gérmenes aerobios, levaduras y límites para gérmenes específicos. La estabilidad microbiológica de las formas farmacéuticas debe de demostrar, por tanto, que estos límites deben de estar garantizados y controlados durante el tiempo de vida de útil del producto. Las distintas farmacopeas están armonizadas en la metodología para demostrar la estabilidad microbiológica tanto de preparados estériles como no estériles, siendo exactamente igual la fuente de partida para desarrollar un método específico. Una propuesta de tiempos de muestreo en estudios de estabilidad microbiológica se presenta en la siguiente tabla 7:

Tiempo de inicio (T0)	Tiempos de muestreo							
0					24h	72h	5d	7d
0					7d	15d	22d	30d
0			7d	15d	30d	45d	60d	3m
0	7d	15d	30d	45d	60d	90d	120d	6m
0	7d	30d	60d	90d	120d	180d	240d	12m

2.3.1 ENSAYOS DE ESTABILIDAD MICROBIOLÓGICA DE PRODUCTOS ESTÉRILES

El lote de productos debe ser el más uniforme y representativo de la producción posterior. Sólo debe de ser elaborado por personal previamente cualificado para la preparación aséptica, en un ambiente controlado y utilizando un proceso validado. El lote debe conservarse en las condiciones previstas para conservación posterior, es decir, a temperatura ambiente, en frío o congelado. La conservación a temperatura ambiente es la condición más desfavorable en términos de conservación. El envase real debe ser utilizado en la prueba, como viales de vidrio, viales de plástico, mini bolsas flexibles, jeringas o dispositivos portátiles que pueden estar cubiertos por un envase secundario. Para el estudio de estabilidad, el envase final completo (primario y secundario) debe utilizarse tal y como está previsto en condiciones reales. Por ejemplo, cuando se trata de un dispositivo de infusión portátil, la prueba de estabilidad se realiza en el dispositivo de infusión con su embalaje, tal y cómo se prevé en la producción rutinaria.

- **Ensayo de promoción del crecimiento microbiano**

Antes de comenzar con el estudio de estabilidad microbiológica en preparados estériles,

es necesario, hacer un ensayo de idoneidad para validar que en nuestra formulación son capaces de crecer los microorganismos que vamos a ensayar según la farmacopea. El ensayo de idoneidad se puede hacer de dos formas:

- **Filtración a través de una membrana:** primero se transfiere el contenido de uno o varios envases a examinar a la membrana filtrante y posteriormente añadir un inóculo que contenga un pequeño número de microorganismos viables (como máximo 100 unidades formadoras de colonias-UFC-) a la última porción del diluyente estéril utilizado para enjuagar el filtro.
- **Siembra directa:** primero se transfiere el contenido de uno o varios envases a examinar al medio de cultivo y después se añade un inóculo que contenga un pequeño número de microorganismos viables (como máximo 100 UFC).

Los microorganismos que se deberán utilizar, independientemente del método empleado, para este ensayo están descritos en la siguiente tabla 8:

BACTERIAS AEROBIAS	CEPAS DE REFERENCIA
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538, CIP 4.83, NCTC 10788, NCIMB 9518, NBRC 13276
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633, CIP 52.62, NCIMB 8054, NBRC 3134
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 9027, NCIMB 8626, CIP 82.118, NBRC 13275
Bacteria anaerobia	
<i>Clostridium sporogenes</i>	ATCC 19404, CIP 79.3, NCTC 532, ATCC 11437, NBRC 14293
Hongos	
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231, IP 48.72, NCPF 3179, NBRC 1594
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	ATCC 16404, IP 1431.83, IMI 149007, NBRC 9455

Tras incubar los recipientes con los medios durante un máximo 5 días, si después de la incubación se observa una proliferación de los microorganismos, se considera que el producto a ensayar no tiene actividad antimicrobiana en las condiciones del ensayo o que dicha actividad se ha eliminado satisfactoriamente. El ensayo de esterilidad puede realizarse entonces sin otra modificación. Si por el contrario, no se observa una proliferación evidente, se considera que el producto tiene una actividad antimicrobiana que no se ha eliminado satisfactoriamente en las condiciones del ensayo y por tanto, habría que modificar las condiciones para eliminar la actividad antimicrobiana y repetir el ensayo de idoneidad del método.

- **Ensayo de esterilidad sobre el preparado**

Para realizar el ensayo de esterilidad propiamente dicho podemos utilizar cualquiera de las técnicas anteriormente descritas, la técnica de filtración a través de una membrana o de siembra directa del producto a examinar en el medio de cultivo. En ambos casos habría que incluir controles negativos apropiados. La técnica de filtración a través de una membrana se utiliza siempre que la naturaleza del producto lo permita, es decir, para preparaciones acuosas filtrables, preparaciones alcohólicas u oleosas y preparaciones miscibles o solubles en disolventes acuosos u oleosos, siempre que estos disolventes no tengan un efecto antimicrobiano en las condiciones del ensayo. Si el producto a examinar tiene actividad antimicrobiana, habría efectuar el ensayo después de haberla neutralizado con una sustancia neutralizante adecuada o por dilución con una cantidad suficiente de medio de cultivo.

En la siguiente tabla, se expresan las cantidades mínimas necesarias para cada medio:

Cantidad por envase	Cantidad mínima que se ha de utilizar para cada medio, salvo excepción justificada y autorizada
Líquidos	
menos de 1 mL	El contenido total de cada envase
1-40 mL	La mitad del contenido de cada envase, pero como mínimo 1 mL
más de 40 mL pero no más de 100 mL	20 mL
más de 100 mL	El 10 por ciento del contenido del envase, pero como mínimo 20 mL
Líquidos antibióticos	
<i>Preparaciones insolubles, cremas y pomadas que deben ponerse en suspensión o emulsionarse</i>	Utilizar el contenido de cada envase de modo que se obtengan como mínimo 200 mg
Sólidos	
menos de 50 mg	El contenido total de cada envase
50 mg o más pero menos de 300 mg	La mitad del contenido de cada envase, pero como mínimo 50 mg
de 300 mg a 5 g	150 mg
más de 5 g	500 mg

Tanto si se utiliza un método como si se utiliza otro, el periodo de incubación debe de ser como mínimo de 14 días, al cabo de estos días de incubación, se deben de examinar varias veces los medios de cultivos con los productos a ensayar, durante y al final de la incubación, para detectar signos macroscópicos de proliferación microbiana. Si el producto a examinar enturbia el medio de modo que la presencia o ausencia de proliferación microbiana no puede evaluarse visualmente, 14 días después del comienzo de la incubación, transferir muestras del medio (cada una como mínimo de 1 mL) a otros recipientes que contengan el mismo medio fresco e incubar a continuación los recipientes iniciales y los nuevos durante como mínimo 4 días.

Si no se observan signos de proliferación microbiana, el producto a examinar satisface el ensayo de esterilidad. Si se observa proliferación microbiana, el producto a examinar no satisface el ensayo de esterilidad, a menos que se demuestre claramente que el ensayo no es válido por causas no relacionadas con el producto a examinar.

La información ampliada se puede encontrar en los capítulos de las diferentes farmacopeas: 2.6.1. Esterilidad de la Real Farmacopea Española (RFE), <71> Sterility tests de la USP o bien el capítulo 2.6.1. Sterility de la PhEur (29–31).

2.3.2 ENSAYOS DE ESTABILIDAD MICROBIOLÓGICA DE PRODUCTOS NO ESTÉRILES

Para el desarrollo de estudios de estabilidad microbiológica de formulaciones no estériles, los ensayos son más extensos y específicos que para las formulaciones estériles, en este caso la farmacopea recomienda hacer un ensayo de recuento microbiano y un ensayo para microorganismos especificados. En general estos ensayos deben de hacerse sobre los envases en condiciones de utilización reales, por tanto, habrá que ensayar sobre envases cerrados por el tiempo determinado que dure el estudio y posteriormente hacer extensivo el estudio a los envases una vez abiertos, emulándose en este caso, la posología determinada del preparado para que sea lo más parecido posible a las condiciones de uso en una situación real.

- **Ensayo de recuento microbiano**

Este ensayo se corresponde con los capítulos 2.6.12. *Control microbiológico de productos no estériles: ensayos de recuento microbiano* de la RFE, el capítulo 2.6.12. *Microbiological examination of non-sterile products: microbial enumeration tests* de la PhEur y el capítulo <61> *Microbiological examination of non-sterile products: microbial enumeration tests* de la USP (todos ellos armonizados). Este ensayo consiste en realizar el recuento de las bacterias mesófilas y de los hongos y levaduras que pueden crecer en condiciones aerobias. Estos ensayos están concebidos en primer lugar para determinar si una sustancia o preparación satisface una especificación establecida de calidad microbiológica. Obviamente, estos métodos no son aplicables a productos que contienen microorganismos viables como ingredientes activos. Pueden usarse procedimientos microbiológicos alternativos, incluyendo métodos automatizados, siempre que haya sido demostrada su equivalencia con el método de la Farmacopea. Este procedimiento se debe desarrollar en condiciones que permitan evitar toda contaminación microbiana extrínseca del producto a examinar y las precauciones tomadas para evitar la contaminación deben ser tales que no afecten a ninguno de los microorganismos que se han de detectar en el ensayo. Si el producto a examinar tiene actividad antimicrobiana, ésta debe ser, en la medida de lo posible, eliminada o neutralizada, a través de inactivadores, en cuyo caso debe demostrarse su eficacia y la ausencia de toxicidad para los microorganismos. Si se utilizan sustancias tensioactivas para la preparación de las muestras, debe demostrarse su ausencia de toxicidad para los microorganismos y su compatibilidad con los inactivadores utilizados. En la siguiente tabla se representan los agentes neutralizantes más usuales de las sustancias interferentes:

SUSTANCIA INTERFERENTE	MÉTODO DE NEUTRALIZACIÓN POSIBLE
Glutaraldehído, compuestos mercuriales	Hidrogenosulfito de sodio (bisulfito de sodio)
Compuestos fenólicos, alcohol, aldehídos, sorbato	Dilución
Aldehídos	Glicina
Compuestos de amonio cuaternario (QAC), parahidroxibenzoatos (parabenos), bis-biguanidas	Lecitina
Compuestos de amonio cuaternario, iodo, parabenos	Polisorbato
Compuestos mercuriales	Tioglicolato
Compuestos mercuriales, halógenos, aldehídos	Tiosulfato
EDTA (edetato)	Iones Mg^{2+} o Ca^{2+}

Se suelen utilizar dos métodos de recuento, el método de filtración por membrana o los métodos de recuento en placa, según se prescriba en la monografía. Otro método como el método del número más probable (NMP) es menos exacto para los recuentos microbianos, sin embargo, para ciertos grupos de productos con una carga microbiana muy baja, puede ser el método más apropiado.

La elección del método se basa en factores tales como la naturaleza del producto y el límite requerido de microorganismos. Cualquiera que sea el método elegido debe permitir efectuar el ensayo en una muestra de tamaño suficiente para evaluar la conformidad con las especificaciones y en este caso, también debemos de establecerse la idoneidad del método elegido al igual que en los ensayos de esterilidad, es decir, debe establecerse la capacidad del ensayo para detectar microorganismos en presencia del producto a examinar. Una vez realizado este punto ya podemos realizar el ensayo sobre el producto a examinar por cualquiera de los méto-

dos que establece la farmacopea. Una vez finalizado el procedimiento, la farmacopea establece unos límites sobre el recuento de microorganismos aerobios totales (RMAT) y el recuento de levaduras/mohos combinados totales (RLMT). Debido a que este capítulo es meramente orientativo, se recomienda revisar toda la metodología y el procedimiento descrito en el capítulo 2.6.12 de la RFE o de cualquier otra farmacopea oficial(32–34).

- **Ensayo de microorganismos especificados**

La presencia de determinados microorganismos en preparados no estériles puede reducir o incluso inactivar la actividad terapéutica del producto y puede afectar negativamente a la salud del paciente. Por tanto, a la hora de la elaboración de una formulación o producto farmacéutico debemos garantizar una baja carga biológica de las formas farmacéuticas terminadas mediante la aplicación de ensayos específicos descritos en la farmacopea.

El ensayo de microorganismos especificados permite la determinación de la ausencia, o presencia limitada, de microorganismos especificados que pueden ser detectados en las condiciones descritas en los capítulos 2.6.13. *Control microbiológico de productos no estériles: ensayos de microorganismos especificados* de la RFE, el capítulo 2.6.13. *Microbiological examination of non-sterile products: tests for specified microorganisms* de la PhEur y el capítulo <62> *Microbiological examination of non-sterile products: tests for specified microorganisms* de la USP (todos ellos armonizados).

Estos ensayos están concebidos para determinar si una sustancia o preparación satisface una especificación establecida de calidad microbiológica. En este caso, también pueden usarse procedimientos microbiológicos alternativos, incluyendo métodos automatizados, siempre que haya sido demostrada su equivalencia con el método de la Farmacopea. Los principios para el desarrollo del ensayo son los mismos que para el recuento de microorganismo específicos anteriormente comentado(35–37).

En la tabla 8 se incluye una lista de microorganismos específicos para los que se establecen criterios de aceptación. La lista no es necesariamente exhaustiva, y, para un determinado preparado, puede ser necesario analizar otros microorganismos en función de la naturaleza de los materiales de partida y del proceso de fabricación. Si se demuestra que ninguna de las pruebas prescritas permite un recuento válido de los microorganismos al nivel prescrito se utilizará un método validado con un límite de detección lo más cercano posible al criterio de aceptación indicado.

Además de los microorganismos enumerados en la tabla 8, la importancia de otros microorganismos recuperados deberá evaluarse en función de lo siguiente(39–40):

- El riesgo varía según la vía de administración (ocular, nasal, respiratoria)
- Naturaleza del producto: su capacidad de favorecer la proliferación microbiana, la presencia de una conservación antimicrobiana adecuada
- El modo de aplicación
- Pacientes a quienes está destinado el producto: el riesgo puede ser diferente para neonatos, niños pequeños, personas frágiles;
- Uso de agentes inmunosupresores, corticoesteroides (inmunodeprimidos)

- Existencia de enfermedades, traumatismos (heridas), lesiones orgánicas.

Tabla 8. Criterios de aceptación de la calidad microbiológica de las formas farmacéuticas no estériles

Vía de administración	RMAT (UFC/g o UFC/mL)	RLMT (UFC/g o UFC/mL)	Microorganismos especificados
Vía oral, preparaciones no acuosas	10 ³	10 ²	Ausencia de <i>Escherichia coli</i> (en 1 g o 1 mL)
Vía oral, preparaciones acuosas	10 ²	10 ¹	Ausencia de <i>Escherichia coli</i> (en 1 g o 1 mL)
Vía rectal	10 ³	10 ²	-
Vía bucal Vía gingival Vía cutánea Vía nasal Vía auricular	10 ²	10 ¹	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> (en 1 g o 1 mL) Ausencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (en 1 g o 1 mL)
Vía vaginal	10 ²	10 ¹	Ausencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (en 1 g o 1 mL) Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> (en 1 g o 1 mL) Ausencia de <i>Candida albicans</i> (en 1 g o 1 mL)
Parches transdérmicos (límites para un parche transdérmico, incluidos la película adhesiva y el soporte)	10 ²	10 ¹	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> (en 1 parche) Ausencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (en 1 parche)
Inhalación (se aplican requisitos especiales a las preparaciones líquidas para nebulización)	10 ²	10 ¹	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> (en 1 g o 1 mL) Ausencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (en 1 g o 1 mL) Ausencia de bacterias gramnegativas resistentes a las sales biliares (en 1 g o 1 mL)
Disposición especial de la PhEur. para formas farmacéuticas orales que contienen materias primas de origen natural (animal, vegetal o mineral) para las cuales no es posible un pretratamiento antimicrobiano y para las cuales la autoridad competente acepta un RMAT en la materia prima superior a 10 ³ UFC/g o UFC/mL.	10 ⁴	10 ²	Como máximo 10 ² UFC de bacterias gramnegativas resistentes a las sales biliares (en 1 g o 1 mL) Ausencia de <i>salmonelas</i> (en 10 g o 10 mL) Ausencia de <i>Escherichia coli</i> (en 1 g o 1 mL) Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> (en 1 g o 1 mL)

2.3.3 EFICACIA DE LA CONSERVACIÓN ANTIMICROBIANA

Si una preparación farmacéutica no tiene por sí misma actividad antimicrobiana adecuada, pueden añadirse conservantes antimicrobianos, en particular a las preparaciones acuosas, para evitar la proliferación o limitar la contaminación microbiana que, en condiciones normales de conservación y uso, especialmente en envases multidosis, podría producirse en un producto con el consiguiente riesgo de infección para el paciente y deterioro de la preparación.

La eficacia de un conservante antimicrobiano puede ser mejorada o disminuida por el principio activo de la preparación o por la formulación a la que se incorpora, así como por el envase y cierre utilizados. Durante el período de validez se evalúa la actividad antimicrobiana de la preparación en su envase final, con el fin de garantizar que dicha actividad no resulta afectada por las condiciones de conservación. Durante la fase de desarrollo de una preparación farmacéutica, debe demostrarse que la actividad antimicrobiana de la preparación como tal o, si fuera necesario, con la adición de un conservante o conservantes adecuados, proporciona una protección adecuada contra los efectos adversos que pueden ocasionar la contaminación o proliferación microbiana durante la conservación y el uso de la preparación.

Por tanto, este es un método para ensayar de manera indirecta la ausencia de microorganismos en la formulación durante su vida útil en una condición de almacenamiento dada. El ensayo viene recogido en la monografía 5.1.3. *Eficacia de la conservación antimicrobiana* de la RFE y consiste en la contaminación deliberada de la preparación, siempre que sea posible en su envase final, con un inóculo de microorganismos adecuados, a una temperatura de conservación determinada, retirando las muestras del envase a intervalos de tiempo especificados y el recuento de los organismos en las muestras tomadas. Se efectúan pruebas con una sola cepa y, cuando proceda, los microorganismos específicos se complementan con otras cepas o especies que puedan representar posibles contaminantes de la preparación (ver tabla 9). Se recomienda, por ejemplo, utilizar *Escherichia coli* (ATCC 8739; NCIMB 8545; CIP 53.126) para todas las preparaciones orales y *Zygosaccharomyces rouxii* (NCYC 381; IP 2021.92) para las preparaciones orales que contengan una concentración elevada de azúcar.

Tabla 9. Microorganismos para el ensayo de eficacia de la conservación antimicrobiana

MICROORGANISMOS PARA EL ENSAYO	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 9027; NCIMB 8626; CIP 82.118.
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538; NCTC 10788; NCIMB 9518; CIP 4.83.
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231; NCPF 3179; IP 48.72.
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	ATCC 16404; IMI 149007; IP 1431.83.

Las propiedades conservantes de la preparación son adecuadas si, en las condiciones de ensayo, se produce un descenso significativo o, según el caso, no se produce un aumento del número de microorganismos en la preparación sembrada después de los tiempos y a las temperaturas ensayadas. Los criterios de aceptación, en función de la disminución del número de microorganismos con el tiempo (reducción logarítmica del número de microorganismos viables frente al valor obtenido para el inóculo), varían para los diferentes tipos de preparaciones de acuerdo con el grado de protección que se desee, conforme a lo especificado en las tablas 9 para formulaciones parenterales y oftálmicas y en la tabla 10 para preparaciones orales.

Tabla 10. Criterios de aceptación para preparaciones parenterales y preparaciones oftálmica

		REDUCCIÓN LOGARÍTMICA				
		6 h	24 h	7 d	14 d	28 d
Bacterias	A	2	3	-	-	NR
	B	-	1	3	-	NI
Hongos	A	-	-	2	-	NI
	B	-	-	-	1	NI
NR: no encontrados.						
NI: sin aumento del número de microorganismos viables comparado con la lectura previa.						

Los criterios A expresan la eficacia que se recomienda alcanzar. En casos justificados, en los que no es posible alcanzar los criterios A, por ejemplo, debido a un aumento del riesgo de reacciones adversas, se deben satisfacer los criterios B.

Tabla 11. Criterios de aceptación para preparaciones orales

	REDUCCIÓN LOGARÍTMICA	
	14 d	28 d
Bacterias	3	NI
Hongos	1	NI
NI: sin aumento del número de microorganismos viables comparado con la lectura previa.		

Para ampliar la información y aplicar la metodología recomendamos consultar la monografía 5.1.3. *Eficacia de la conservación antimicrobiana* de la RFE(41).

3 BIBLIOGRAFÍA:

1. United States Pharmacopeia. Chapter <1191> STABILITY CONSIDERATIONS IN DISPENSING PRACTICE. 40th ed. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; 2017.
2. ICH Official web site : ICH [Internet]. [citado 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://ich.org/page/quality-guidelines>
3. Bakshi M, Singh S. Development of validated stability-indicating assay methods—critical review. J Pharm Biomed Anal. 2002;28(6):1011-40.
4. Sengupta P, Chatterjee B, Tekade RK. Current regulatory requirements and practical approaches for stability analysis of pharmaceutical products: A comprehensive review. Int J Pharm. 2018;543(1-2):328-44.
5. Bansal R, Saini B, Bansal Y, Bansal G. MS(n) , LC-MS-TOF and LC-PDA studies for identification of new degradation impurities of bupropion. Biomed Chromatogr BMC. 2013;27(11):1387-97.
6. Trawiński J, Skibiński R. Studies on photodegradation process of psychotropic drugs: a review. Environ Sci Pollut Res Int. 2017;24(2):1152-99.
7. Singh S, Handa T, Narayanam M, Sahu A, Junwal M, Shah RP. A critical review on the use of modern sophisticated hyphenated tools in the characterization of impurities and degradation products. J Pharm Biomed Anal. 2012;69:148-73.
8. Skibiński R. A study of photodegradation of quetiapine by the use of LC-MS/MS method. Open Chem. 1 de febrero de 2012;10(1):232-40.
9. Skibiński R, Komsta Ł, Ingłot T. Characterization of paliperidone photodegradation products by LC-Q-TOF multistage mass spectrometry. Biomed Chromatogr. 2016;30(6):894-901.
10. Talluri MVNK, Kandimalla NR, Bandu R, Chundi D, Marupaka R, Srinivas R. Selective separation, detection of zotepine and mass spectral characterization of degradants by LC-MS/MS/QTOF. J Pharm Anal. 2014;4(2):107-16.
11. Satinder Ahuja, Michael Dong. Handbook of Pharmaceutical Analysis by HPLC. 1st Edition. Elsevier; 2005.
12. Lloyd R. Snyder, Joseph J. Kirkland, Joseph L. Glajch. Practical HPLC Method Development. 2nd Edition. Wiley; 1997.
13. United States Pharmacopeia. Chapter <1225> VALIDATION OF COMPENDIAL PROCEDURES. 40th ed. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; 2017.

14. Merino-Bohórquez V, Casas M, Caracuel F, Cameán M, Fernández-Anguita MJ, Ramírez-Soto G, et al. Physicochemical stability of a new topical timolol 0.5% gel formulation for the treatment of infant hemangioma. *Pharm Dev Technol.* 2015;20(5):562-9.
15. SFPC (French Society of Clinical Pharmacy) and GERPAC (Evaluation and Research Group on Protection in Controlled Atmospher). Methodological guidelines for stability studies of hospital pharmaceutical preparations. Part 1:liquid preparations. Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée; 2013.
16. Merino-Bohórquez V, Delgado-Valverde M, García-Palomo M, Dávila-Pousa MC, Cañete C, Villaronga M, et al. Physicochemical and microbiological stability of two news oral liquid formulations of clonidine hydrochloride for pediatric patients. *Pharm Dev Technol.* 2019;24(4):465-78.
17. Vázquez-Blanco S, González-Freire L, Dávila-Pousa MC, Crespo-Diz C. Determinación del pH como criterio de calidad en la elaboración de fórmulas magistrales orales líquidas. *Farm Hosp.* 2018;42(06):221-7.
18. European Pharmacopoeia (Ph.Eur.). 2.2.3. Potentiometric determination of pH. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2019.
19. European Pharmacopoeia (Ph.Eur.). 2.9.20. Particulate contamination visible particles. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2019.
20. European Pharmacopoeia (Ph.Eur.). 2.2.35. Osmolality. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2019."
21. European Pharmacopoeia (Ph.Eur.). 2.9.19. Particulate contamination sub-visible particles. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2019.
22. European Pharmacopoeia (Ph.Eur.). 2.2.8. Viscosity. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2019.
23. European Pharmacopoeia (Ph.Eur.). 2.2.9. Capillary viscometer method. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2019.
24. European Pharmacopoeia (Ph.Eur.). 2.2.10. Viscosity rotating viscometer-method. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2019.
25. European Pharmacopoeia (Ph.Eur.). 2.2.1. Clarity and degree of opalescence of liquids. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2019.
26. European Pharmacopoeia (Ph.Eur.). 2.2.2. Degree-of-coloration-of-liquids. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2019.
27. European Pharmacopoeia (Ph.Eur.). 2.3.4. Odour. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2019.
28. Association of South East Asian Nation (ASEAN). Guidelines on Stability of Drug Product [Internet]. Association of South East Asian Nation (ASEAN); 2005. Disponible en: <https://www.fda.gov/ph/wp-content/uploads/2021/03/ASEAN-Guidelines-on-Stability-of-Drug-Product-February-2005.pdf>
29. European Pharmacopoeia (Ph.Eur.). 2.6.1. Sterility. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2019.
30. United States Pharmacopeia. Chapter <71> STERILITY TESTS. 40th ed. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; 2017.
31. Real Farmacopea Española. Documento de la Real Farmacopea Española por Internet [Internet]. 2.6.1. Esterilidad. [citado 13 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://extranet.boe.es/farmacopea/doc.php?id=50104>

32. Real Farmacopea Española. Documento de la Real Farmacopea Española por Internet [Internet]. 2.6.12. Control microbiológico de productos no estériles: ensayos de recuento microbiano. [citado 13 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://extranet.boe.es/farmacopea/doc.php?id=20612>
33. European Pharmacopoeia (Ph.Eur.). 2.6.12. Microbiological examination of non sterile products: microbial enumeration tests. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2019.
34. United States Pharmacopeia. Chapter <61> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS- MICROBIAL ENUMERATION TESTS. 40th ed. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; 2017.
35. Real Farmacopea Española. Documento de la Real Farmacopea Española por Internet [Internet]. 2.6.13. Control microbiológico de productos no estériles: ensayo de microorganismos especificados. [citado 13 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://extranet.boe.es/farmacopea/doc.php?id=20613>
36. European Pharmacopoeia (Ph.Eur.). 2.6.13. Microbiological examination of non sterile products: test for specified microorganisms. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2019.
37. United States Pharmacopeia. Chapter <62> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: TESTS FOR SPECIFIED MICROORGANISMS. 40th ed. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; 2017.
38. United States Pharmacopeia. Chapter <1111> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: ACCEPTANCE CRITERIA FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS AND SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE. 40th ed. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; 2017.
39. European Pharmacopoeia (Ph.Eur.). 5.1.4. Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical preparations and substances for pharmaceutical use. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2019.
40. Real Farmacopea Española. Documento de la Real Farmacopea Española por Internet [Internet]. 5.1.4. Calidad microbiológica de las preparaciones farmacéuticas y de las sustancias para uso farmacéutico no estériles. [citado 13 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://extranet.boe.es/farmacopea/doc.php?id=50104>
41. Real Farmacopea Española. Documento de la Real Farmacopea Española por Internet [Internet]. 5.1.3. Eficacia de la conservación antimicrobiana. [citado 1 de Marzo de 2023]. Disponible en: <https://extranet.boe.es/farmacopea/doc.php?id=50103>



farmacotecnia

Grupo de trabajo Farmacotecnia de la sefh

14


**SEGURIDAD EN LA
ELABORACIÓN DE
PREPARACIONES ESTÉRILES.**

**ESTANDARIZACIÓN,
INFORMATIZACIÓN,
AUTOMATIZACIÓN Y OTROS
CONTROLES DE CALIDAD**



Carmen López Cabezas
Hospital Clínic. Barcelona



- 
- 1 INTRODUCCIÓN

 - 2 ERRORES DE MEDICACIÓN RELACIONADOS CON LA ELABORACIÓN DE PREPARACIONES ESTÉRILES

 - 3 GESTIÓN DE RIESGOS
 - 3.1 Herramientas para la gestión de riesgos

 - 3.1.1 Matriz de riesgos para preparados estériles

 - 3.1.2 Análisis modal de fallos y efectos (AMFE)

 - 3.1.3 Notificación voluntaria de incidentes

 - 3.2 Barreras en la prevención de riesgos

 - 4 BARRERAS CENTRADAS EN LAS PERSONAS
 - 4.1 Formación

 - 4.2 Procedimientos de trabajo

 - 4.3 Doble chequeo

 - 5 BARRERAS CENTRADAS EN EL SISTEMA
 - 5.1 Estandarización

 - 5.2 Forzar lo correcto

 - 5.3 Informatización. Programas de trazabilidad

 - 5.4 Automatización. Robotización

 - 5.4.1 Equipos de llenado automático de nutrición parenteral

 - 5.4.2 Otros equipos de llenado

 - 5.4.3 Robots de preparación de medicamentos

 - 6 OTROS CONTROLES DE CALIDAD

 - 7 BIBLIOGRAFÍA

1 INTRODUCCIÓN

Prácticamente la mitad de las dosis administradas en un hospital de tercer nivel corresponden a medicamentos de administración parenteral. Estos fármacos habitualmente necesitan una manipulación previa a la administración; ya sea reconstitución, dilución, o incluso operaciones más complejas como cálculo de dosis, fraccionamiento, filtración, etc. Por este motivo, la elaboración de preparados estériles supone una carga de trabajo importante tanto en los servicios de Farmacia como en las salas de hospitalización. También conlleva ciertos riesgos para el paciente, inherentes a la vía de administración, a las características específicas de los principios activos y a la complejidad de la preparación, entre otros; por lo que es especialmente importante invertir esfuerzos y recursos en la gestión de la calidad de estas preparaciones.

La posible **contaminación microbiológica** es uno de los principales riesgos asociados a la manipulación de preparaciones estériles. Según la revisión que Staes *et al* llevaron a cabo en los Estados Unidos, entre 2000 y 2012 tuvieron lugar 11 brotes infecciosos asociados a preparaciones estériles, que fueron causantes de 17 muertes¹. Una técnica aséptica adecuada, la monitorización microbiológica del entorno y seguir las indicaciones de la farmacopea y la Guía de Buenas Prácticas de Preparación (GBPP) en cuanto a controles de esterilidad y procesos de esterilización final, cuando sean necesarios, son algunas de las medidas de prevención que podemos aplicar. Dada su importancia, se dedica un capítulo específico a este tema.

En el caso de la elaboración de citostáticos y otros medicamentos peligrosos, se deben tener en cuenta también los **riesgos para el personal manipulador**, poniendo a su disposición equipos de protección individual adecuados, sistemas de transferencia de medicamentos seguros, procedimientos de trabajo y otras medidas preventivas encaminadas a la seguridad ocupacional.

Sin embargo, en este capítulo nos centraremos en los **riesgos asociados a posibles errores de preparación y manejo de los medicamentos estériles**.

2 ERRORES DE MEDICACIÓN RELACIONADOS CON LA ELABORACIÓN DE PREPARACIONES ESTÉRILES

En las últimas décadas, en diferentes países se han producido eventos fatales asociados a errores de preparación de medicamentos intravenosos (IV). En marzo de 2006, Emily Jerry, una niña de 2 años que debía recibir su última tanda de quimioterapia en el Children's Hospital de Cleveland (Ohio), murió a causa de un edema cerebral provocado por un error del técnico que preparaba la quimioterapia ese día en el servicio de Farmacia del hospital. El error fatal se produjo al confundir el diluyente, utilizando suero hipertónico en vez de suero fisiológico normal².

En 2011 un recién nacido prematuro moría en el Park Ridge Hospital de Chicago debido a un error en la elaboración de su nutrición parenteral. Al transcribir la orden médica al software de un sistema de llenado automático, el técnico cruzó las cantidades de sodio y calcio, que además estaban expresadas en unidades distintas³.

Un estudio observacional publicado en 2020 realizado en centros sanitarios del Reino Unido, mostró que los errores de administración en los medicamentos intravenosos eran 5 veces más probables que en otras vías de administración. La probabilidad estimada en este estudio de

cometer un error durante la preparación/administración de una dosis IV fue de 0.73, produciéndose la mayoría de errores durante la reconstitución y administración⁴.

Por otra parte, Hedlund N *et al*, tras una revisión sistemática de publicaciones sobre errores relacionados con la preparación de medicamentos IV, observaron que la tasa de errores parece ser inferior cuando la preparación se realiza en los servicios de farmacia, en comparación con la preparación en sala. Igualmente, la preparación automatizada también presenta menor tasa de error que la manual; concretamente, uno de los estudios revisados mostró un porcentaje de errores en la concentración considerablemente mayor en la preparación manual en la sala de hospitalización que en la preparación automatizada en Farmacia (53% vs 16% respectivamente)⁵. Por otra parte, los autores también concluyen que la formación y/o entrenamiento del personal implicado en la preparación es también un factor determinante y puede ser el responsable de variaciones en la tasa de errores entre diferentes instituciones.

Es evidente que el factor humano juega un papel importante en la seguridad de la elaboración de preparaciones estériles; de hecho, la mayoría de los errores considerados prevenibles están asociados al error humano. En 2018, en Canadá se llevó a cabo un estudio observacional en cuatro servicios de farmacia de diferentes zonas del país, con el objetivo de estudiar los errores potenciales relacionados con la preparación de quimioterapia⁶. Detectaron hasta ocho errores de preparación potencialmente catastróficos, entre cuyas causas se incluyen transcripciones manuales, instrucciones de reconstitución insuficientes, ausencia de verificación previa a la entrada en cabina, o la presencia de más de una preparación a la vez en cabina. Concretamente, hacen hincapié en tres errores latentes muy difícilmente detectables en caso de ocurrir:

- Reconstitución incorrecta. La elección del diluyente o volumen inadecuados para la reconstitución por parte del técnico o enfermera pasaría fácilmente desapercibida, ya que no es un proceso que suele verificarse.
- Fármaco incorrecto. La práctica habitual de tener varios viales de fármacos distintos en cabina para ser aprovechados puede inducir a error, ya que, aunque el técnico/enfermera enseñe al farmacéutico o al software de trazabilidad el vial correcto, podría en un momento dado equivocarse y realizar la dilución con el vial erróneo.
- Error de etiquetado. La etiqueta de un paciente erróneo podría llegar a colocarse sobre una bolsa perfectamente preparada, ya que las etiquetas no se suelen poner hasta finalizar la dilución/llenado de la bolsa, e incluso a veces ya fuera de la cabina.

Estos errores, tanto los potenciales como los que desgraciadamente han causado daño a los pacientes, nos recuerdan que el riesgo está ahí, que convivimos diariamente con él, y que debemos gestionarlo de la mejor manera posible para tenerlo bajo control.

3

GESTIÓN DE RIESGOS

La gestión de riesgos incluye el conjunto de actividades destinadas a identificar, evaluar y reducir o eliminar el riesgo de que se produzca un suceso adverso.

La gestión de cualquier tipo de riesgo se realiza a través de las siguientes fases:

- **Identificación** del riesgo, que incluye las actuaciones destinadas a identificar todas las fuentes y factores generadores de riesgo en los centros sanitarios, e intenta dar respuesta

a las siguientes cuestiones: ¿Qué ha salido mal?, ¿Qué puede ir mal?, ¿Si algo sale mal, qué puede ocurrir?

- **Análisis** del riesgo, que comprende todas las actuaciones para valorar la frecuencia, la trascendencia y la evitabilidad del riesgo, así como las opciones posibles de actuación. Su finalidad es responder a las siguientes preguntas: ¿Cuál es el riesgo más importante?, ¿Qué riesgos son reducibles?, ¿Qué riesgos podemos erradicar?, ¿Por dónde empezar a actuar?
- Elaboración de planes de **control**, fase que incluye las actuaciones realizadas para eliminar, reducir y mitigar los riesgos y, en caso necesario, asegurarlos. Su fin es responder a la siguiente cuestión: ¿Qué puede y debe hacerse para evitar daños y consecuencias de los riesgos?

3.1. HERRAMIENTAS PARA LA GESTIÓN DE RIESGOS

Las herramientas para la gestión del riesgo nos ayudan a identificar y analizar los riesgos de un proceso. No hay una herramienta universal, sino que cada organización debe combinar el uso de varias para disponer de un sistema de calidad eficiente. En concreto, para la elaboración de preparaciones estériles podemos utilizar:

3.1.1. MATRIZ DE RIESGO PARA LAS PREPARACIONES ESTÉRILES

Como ya se ha comentado en otros capítulos, uno de los principales documentos de referencia de que disponemos en el área de Farmacotecnia es la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos (GBPP). En sus principios generales, resalta que la preparación de medicamentos debe aplicar los principios de gestión de riesgos para la calidad (*Quality Risk Management*, QRM) y la calidad por diseño (*Quality by Design*, QbD). Antes de preparar un medicamento, el servicio de farmacia del hospital debe realizar una evaluación de los riesgos asociados a la preparación con el fin de determinar los estándares de calidad que se deben aplicar. Esta evaluación debe quedar documentada. En los anexos de la Guía se incluyen dos modelos de decisión (matrices) para la evaluación de los riesgos: uno para las preparaciones estériles y otro para las no estériles. La calidad por diseño es una sistematización en el proceso de preparación basado en el conocimiento del producto de partida, de las necesidades del paciente y del proceso en sí, que permite establecer unos objetivos del control del proceso que garanticen la calidad, eficacia y seguridad del producto⁷.

Una gestión de riesgos para la calidad eficaz puede facilitar la toma de mejores decisiones y más informadas, proporciona a las autoridades una mayor garantía sobre la capacidad de una organización para tratar potenciales riesgos, y puede facilitar a todas las partes implicadas una mejor utilización de los recursos. Así pues, el análisis sistemático de riesgos, entendido como la estimación del riesgo asociado con los peligros identificados, debe formar parte de los procedimientos de gestión de calidad también en los centros sanitarios⁸.

La herramienta que presenta la GBPP para la evaluación del riesgo de los preparados estériles es una matriz que abarca seis dimensiones: 1) complejidad del proceso de preparación, 2) riesgo intrínseco del principio activo, 3) vía de administración, 4) número de preparaciones elaboradas, 5) ámbito de distribución, y 6) vulnerabilidad de la preparación a la contaminación microbiológica.

Para una preparación en concreto, se asigna el valor correspondiente (de la A a la D) al riesgo estimado para cada dimensión. La combinación de 6 letras resultante permitirá clasificar la preparación en uno de los tres niveles de riesgo definidos: alto, medio y bajo. Las preparaciones de riesgo bajo pueden ser manipuladas en planta, siempre y cuando sean para su uso inmediato. Las preparaciones de riesgo medio y alto deben ser manipuladas en cabina con entorno controlado; por tanto, deberían centralizarse en el servicio de Farmacia. Es decir, el análisis de riesgo en este caso, **determina los estándares de calidad con los que debería elaborarse una preparación concreta por sus características.**

Además, para cada nivel de riesgo, se recomiendan unos plazos de validez basados en el riesgo microbiológico de las preparaciones (*más información en el capítulo de Estériles*).

3.1.2. ANÁLISIS MODAL DE FALLOS Y EFECTOS (AMFE)

Otra herramienta que podemos utilizar en los hospitales es el análisis modal de fallos y efectos (AMFE). AMFE es un método prospectivo y sistemático para la **identificación y prevención de problemas en los procesos antes de que ocurran**. Es importante que participen en el análisis todos los implicados en el proceso que se va a estudiar para que sea posible identificar todos los posibles fallos que se pueden producir. Una vez identificados todos los fallos potenciales del proceso, el equipo participante cuantifica de manera subjetiva la frecuencia con que un determinado error puede aparecer, la gravedad de las consecuencias para el paciente en caso de que llegase a ocurrir y la capacidad de detección de ese error en el proceso actual. La multiplicación de esos tres valores nos da el Índice de Prioridad del Riesgo (IPR), un valor que cuantifica la criticidad de ese error potencial y nos ayuda a clasificar los diferentes riesgos encontrados para ese proceso. También será una herramienta útil a la hora de priorizar las medidas correctoras.

Lo más interesante de este método es hacer un seguimiento del proceso estudiado; por ejemplo, tras haber puesto en marcha algunas medidas correctoras, al volver a hacer el análisis podemos “cuantificar” el impacto que han tenido en la disminución del riesgo, así como identificar los riesgos remanentes del proceso que no hemos conseguido eliminar.

Aunque los resultados de un AMFE son difícilmente extrapolables a otras organizaciones; es decir, cada organización debe realizar su propio análisis, en la literatura encontramos algunos ejemplos publicados de la aplicación de esta metodología⁹.

3.1.3. NOTIFICACIÓN VOLUNTARIA DE INCIDENTES

Si el AMFE es útil para detectar errores antes de que ocurran, la notificación voluntaria es un método complementario en el que **se analizan los errores una vez ya se han producido**.

Los incidentes relacionados con la preparación de medicamentos también deben comunicarse a través del sistema de notificación voluntaria que disponga la organización. De esta manera, los responsables de calidad, o el equipo encargado correspondiente, en función de la organización en cada centro, podrán analizar las incidencias desde un punto de vista multidisciplinar, evaluar las causas y proponer medidas preventivas, realizando su seguimiento posterior. Las organizaciones con una cultura de seguridad, donde existe transparencia máxima a la hora de visibilizar los errores, tienen mayor capacidad para detectar los puntos débiles de sus procesos y poner soluciones; y por tanto, son organizaciones más seguras.

3.2. BARRERAS EN LA PREVENCIÓN DE RIESGOS

Una vez conocemos nuestros riesgos, porque los hemos identificado y analizado convenientemente gracias a las herramientas comentadas anteriormente, debemos establecer los **sistemas de control** necesarios para minimizarlos o eliminarlos totalmente, si es posible.

¿Y cuáles son las barreras más eficaces que podemos instaurar? Según la jerarquía de la efectividad¹⁰, **las barreras más eficaces son aquellas centradas en el sistema**, como la estandarización, la informatización o la automatización. Por otro lado, tenemos las medidas basadas en las personas, como el doble chequeo, las normas y procedimientos de trabajo o los programas de formación, que, aunque aparecen en un nivel más bajo en la escala, son igualmente necesarias en el área de preparaciones estériles. Vamos a ver cada una de ellas con más detalle.

4 BARRERAS CENTRADAS EN LAS PERSONAS

4.1. FORMACIÓN

El anexo 5 de la GBPP recoge las áreas de conocimiento fundamentales que deben incluirse en los cursos de formación del personal, tanto el involucrado directamente en la preparación de medicamentos (i.e. personal de farmacia y enfermería) como el personal que participa en actividades que pueden afectar a la calidad de las preparaciones (i.e. personal de limpieza). La formación debe evaluarse en las acreditaciones del personal. Debe ser tanto teórica como práctica, y ambas deben adaptarse al nivel de riesgo de la actividad en la que interviene la persona⁷.

4.2. PROCEDIMIENTOS DE TRABAJO

Es necesario disponer de Procedimientos Normalizados de Trabajo para elaborar preparaciones estériles que sean suficientemente detallados para evitar variaciones en el proceso de preparación entre diferentes profesionales. Por otra parte, se debe comprobar que el personal que realiza las operaciones descritas en las instrucciones y procedimientos ha leído y comprendido las indicaciones.

Hay que tener en cuenta que el diseño del proceso de preparación se ha de validar antes de su implantación para garantizar que cada preparación cumplirá con las especificaciones del producto terminado y responderá a las necesidades del paciente y de los profesionales sanitarios implicados⁷. Además, los procedimientos de trabajo deben estar correctamente escritos, sin ambigüedades que puedan inducir a error, y deben revisarse periódicamente.

4.3. DOBLE CHEQUEO

Entendemos por doble chequeo la revisión de una tarea por parte de dos personas diferentes con el objetivo de facilitar la detección de posibles errores. Así, por ejemplo, siempre que sea posible el técnico o enfermera que prepara los ingredientes necesarios para una preparación debería ser diferente del que realizará la manipulación en cabina; de esta forma, aseguramos el doble chequeo de los ingredientes.

Igualmente, el ISMP recomienda realizar una doble verificación de la cantidad de cada ingrediente antes de introducirlo en el contenedor final, en aquellas organizaciones que no dispongan de programas de trazabilidad. Este doble chequeo aplicaría, como mínimo, a las preparaciones para quimioterapia, nutriciones parenterales, preparaciones pediátricas, soluciones madre (*bulk*

containers) y preparaciones que contengan medicamentos de alto riesgo o se administren por vías de administración de alto riesgo (intratecal, epidural, intraocular,...)¹¹.

5 BARRERAS CENTRADAS EN EL SISTEMA

Son aquellas barreras cuya eficacia es independiente de los individuos que intervienen en el proceso porque se focalizan en el sistema, no en la voluntad de las personas. El mejor procedimiento de trabajo del mundo no sirve de nada si la persona que debe seguirlo no lo hace. A continuación, profundizaremos en algunas de estas estrategias.

5.1. ESTANDARIZACIÓN

La estandarización es una de las medidas más universales para evitar errores.

La estandarización de concentraciones y unidades de dosificación en la preparación y administración de medicamentos intravenosos es una estrategia que puede disminuir notablemente la variabilidad en la preparación y administración de fármacos IV e incrementar la seguridad tanto en los servicios de Farmacia como en las salas de hospitalización. Diversos estudios han demostrado que la estandarización de concentraciones reduce el riesgo de error sin afectar la eficacia del tratamiento¹². Pero además la estandarización tiene otras consecuencias positivas:

- Es necesaria para un uso más seguro y eficiente de los dispositivos automatizados
- Facilita la centralización de preparaciones en los servicios de Farmacia
- Aumentaría las posibilidades de producción de formas farmacéuticas “ready-to-administer” por parte de la industria farmacéutica, con dosis/concentraciones más acordes a las necesidades reales de los hospitales.
- Podría reducir el tiempo de dispensación/administración de determinadas mezclas IV
- Permitiría caracterizar más fácilmente las mezclas IV utilizadas en el ámbito hospitalario en cuanto a parámetros de calidad, como pH, osmolaridad y estabilidad físico-química.

En Estados Unidos, por iniciativa de la *American Association of Health-System Pharmacists* (ASHP), han puesto en marcha una iniciativa a nivel nacional llamada *Standardize 4 safety*, en la que participan médicos, enfermeras y farmacéuticos, con el objetivo de consensuar las concentraciones de las principales perfusiones IV que se utilizan en pacientes adultos y pediátricos, así como las concentraciones de las soluciones orales formuladas en los centros sanitarios. En nuestro país, algunas voces reclaman una estrategia parecida, aunque de momento únicamente tenemos iniciativas a nivel local¹².

A nivel nacional, la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de medicamentos se ha convertido en la principal iniciativa para estandarizar la preparación de medicamentos en los centros hospitalarios españoles. Como es sabido, esta Guía tiene su origen en la Resolución del Consejo de Europa CM/ResAp (2016)1 (que sustituye a la anterior versión CM/ResAP(2011)1), la cual instaba a los países miembros a adoptar los estándares de calidad propuestos en la resolución, con el objetivo de **harmonizar el proceso de preparación de medicamentos en los centros hospitalarios europeos**, disminuyendo el *gap* existente entre los estándares utilizados en la industria farmacéutica y los servicios de farmacia hospitalaria, y entre éstos y las salas de hospitalización¹³.

En 2016 el Consejo de Europa editó una nueva resolución (CM/Res(2016)2), esta vez focalizada en las actividades de **reconstitución de medicamentos**. El motivo de esta iniciativa es la ausencia de legislación relativa a la reconstitución de medicamentos en la mayoría de países europeos. La reconstitución se considera un proceso específico y crucial en la calidad final del medicamento, que puede realizarse tanto en los servicios de Farmacia como en las plantas de hospitalización, y puede ser objeto de múltiples errores, además del riesgo de contaminación microbiana. Los expertos recomiendan, al igual que para las preparaciones estériles contempladas en la GBPP, asignar las condiciones ideales de reconstitución en función de unos criterios de riesgo. Puesto que los servicios de Farmacia pueden ofrecer los requerimientos necesarios para garantizar la calidad óptima de estos productos, la resolución recomienda que la reconstitución de medicamentos estériles se realice de manera prioritaria en los servicios de Farmacia^{14,15}.

La *European Association of Hospital Pharmacists (EAHP)* en su *Position Paper on Pharmacy Preparations and Compounding* (octubre 2020), recoge las recomendaciones de la CM/Res(2016)2 y aboga por asumir progresivamente la preparación de medicamentos listos para su administración (*ready-to-administer*) en las Unidades Centralizadas de Preparación de Medicamentos (*centralized intravenous additive services (CIVAS)*)¹⁶. Sin embargo, ello supone un reto para la mayoría de países donde esta estrategia no se ha promocionado en los últimos años. En primer lugar, es necesario dotar estas unidades de profesionales bien formados y de recursos estructurales y materiales: cabinas, software, robots, etc. Por otra parte, mientras que la preparación de citostáticos o las mezclas para nutrición parenteral se suelen preparar poco antes de la administración, en el caso de las CIVAS parecería más lógico preparar series o lotes con antelación (por ejemplo, dosificación de antibióticos, jeringas precargadas para quirófano, etc.); y en este caso, es de vital importancia disponer de métodos rápidos y fiables de control microbiológico y fisicoquímico que permitan garantizar la calidad de las preparaciones sin comprometer la eficiencia¹⁷.

5.2. FORZAR LO CORRECTO

La administración de medicamentos al paciente incorrecto y la administración por vía IV de medicamentos orales siguen siendo, según el informe del ISMP, dos de los 10 errores con consecuencias más graves para los pacientes notificados en 2020¹⁸. Ambos errores se pueden prevenir con sistemas que impiden al manipulador escoger la opción incorrecta. Por ejemplo, utilizando jeringas con conexión específica para una determinada vía de administración o en el segundo caso, sistemas de identificación inequívoca paciente-medicamento, que obligan a leer el código identificativo de la pulsera del paciente y contrastarlo con el del medicamento antes de que el sistema permita la administración.

Los beneficios potenciales de estas barreras son enormes, y debería promoverse su implementación en todos los ámbitos de la organización donde la seguridad del paciente esté en juego. En el ámbito de la preparación de medicamentos, los programas informáticos que impiden al usuario seguir adelante con la preparación si se ha identificado el fármaco o el diluyente incorrecto, o con la fecha de caducidad vencida, por ejemplo, podrían entrar en esta categoría.

5.3. INFORMATIZACIÓN. PROGRAMAS DE TRAZABILIDAD

La iniciativa 2020 de la SEFH contemplaba en uno de sus puntos que en 2020 el 80% de los servicios de Farmacia hospitalaria deberían disponer de sistemas que faciliten el control, la trazabilidad y la seguridad en la preparación de medicamentos de riesgo y/o preparación compleja.

Por otra parte, el ISMP exponía en las *Guidelines for safe preparation of Compounded Sterile Preparations (2016)*, que la inspección visual de los ingredientes no es un método suficientemente eficaz para evitar errores en la elaboración y dispensación de preparaciones estériles. Es mucho más fiable la identificación por código de barras; de hecho, recomienda que, como mínimo, en la preparación de quimioterapia y preparaciones para pediatría, se combine la identificación por código de barras y el control gravimétrico. Los softwares que integran estos dos elementos de control se conocen como programas de trazabilidad (en inglés *IV Workflow Management Systems*).

Las prestaciones que ofrecen estos programas incluyen:

- Control gravimétrico: permite la identificación de errores de dosificación a tiempo real y corrección previa a la validación final
- Identificación de componentes por código de barras/data matrix: permite la identificación inequívoca de fármaco, diluyente y contenedor.
- Verificación remota: a través de control fotográfico o documental de todos los pasos del proceso
- Trazabilidad de todo el proceso: dosis, viales empezados, devoluciones, etc.
- Integración con otros sistemas: por ejemplo, con el software de prescripción

El funcionamiento básico incluye los siguientes pasos:

1. Lectura del código de barras en la etiqueta del preparado de un paciente determinado
2. El programa identifica paciente y preparación e indica en pantalla instrucciones a seguir por el manipulador
3. Identificación del diluyente
4. Peso del diluyente y tara
5. Identificación del medicamento
6. Extracción del volumen correspondiente a la dosis y aditivación al suero
7. Peso del diluyente con el fármaco incluido
8. El programa calcula la diferencia de peso
9. Si la dosis está dentro del rango establecido por la institución, el programa dará la preparación por correcta y editará una etiqueta de control indicando la dosis real y el porcentaje de diferencia respecto la dosis teórica.
10. En caso de estar fuera de rango, el programa rechaza la preparación, o bien requiere la verificación de un farmacéutico.
11. Igualmente, el programa no permite seguir adelante en caso de que cualquiera de los ingredientes sea incorrecto (identidad, concentración y volumen cargado del principio activo; identidad y volumen cargado del diluyente; identidad, concentración y volumen de suero en el que se hace la dilución final)

Para que el programa pueda transformar el volumen del medicamento en peso, necesita conocer la **densidad** del producto. Este puede ser un inconveniente, ya que la densidad no es una característica que aparezca en ficha técnica normalmente, por lo que deberemos obtener esta información de cada fabricante o bien, obtenerla calculándola empíricamente. En el Boletín de Farmacotecnia número 2 (2018) se presenta una tabla con la densidad de diferentes fármacos y presentaciones¹⁹. El control volumétrico inteligente que están ensayando algunos softwares evitaría la necesidad de conocer este dato²⁰.

Otro inconveniente de estos sistemas es que obligan a colocar instrumentos dentro de la cabina: balanza, lector, etc., ocupando espacio de trabajo. Hoy en día existen cabinas informatizadas con la pantalla integrada, que evitan la necesidad de monitores externos y mejoran la ergonomía del preparador.

Por otro lado, cualquier sistema de control enlentece necesariamente el proceso. La preparación manual sin identificación de ingredientes por código de barras y control gravimétrico será siempre más rápida; esto puede crear cierta reticencia inicial por parte del personal preparador, y también debe tenerse en cuenta por los responsables de la organización a la hora de calcular los recursos humanos necesarios y la productividad. Sin embargo, la experiencia demuestra que los inconvenientes potenciales son claramente minimizados por el enorme valor añadido en seguridad que aportan estos programas.

Hemos comentado que los programas de trazabilidad leen el código de barras o data matrix de los envases primarios de los principios activos y diluyentes. Sin embargo, debemos ser conscientes que este código en la mayoría de casos, únicamente identifica la presentación del medicamento (DCI, nombre comercial, dosis, concentración, volumen). Según Escudero *et al*, en 2017 solo un 37,4% de los medicamentos citostáticos indicaban además lote y caducidad en su código data matrix²¹. Por tanto, si queremos extender la trazabilidad a lote y caducidad para todos los medicamentos elaborados, deberemos añadir esta información al sistema de alguna manera: reetiquetado, audio, control fotográfico, etc.

La oferta de programas de trazabilidad disponibles en el mercado es amplia. Todos presentan las características fundamentales comentadas anteriormente, con algunas especificaciones propias. QuimioProcess® (Beehealth), Farmis Oncofarm®, BD Cato®, Lug Healthcare Technology®, DoseEdge® (Baxter), entre otras, son opciones a considerar. Sus especificaciones técnicas se pueden consultar en sus páginas web o a través del catálogo del Grupo Tecno de la SEFH (<https://cetec.sefh.es/categoria-producto/sistemas-de-trazabilidad-en-la-preparacion-y-administracion-de-medicamentos/>). También cabe destacar que en 2022 el ISMP ha editado unas guías de buena práctica para el buen uso de la tecnología en la preparación de medicamentos, haciendo referencia tanto a los programas de trazabilidad como a los equipos semi-automatizados y robots²².

5.4. AUTOMATIZACIÓN. ROBOTIZACIÓN

Automatizar implica sustituir parcial o completamente el trabajo que realiza una persona por una máquina. Según demuestra la experiencia, la preparación automatizada de medicamentos es más fiable que la preparación manual, al eliminar el riesgo potencial de error humano e incluir normalmente diversos controles en proceso.

Hay que tener en cuenta que todo sistema automatizado debe estar validado por el farmacéutico responsable antes de ser implementado en la práctica diaria, y que deben establecerse indicadores de calidad que midan el correcto funcionamiento de los sistemas de forma periódica. Todos los equipos necesitan un mantenimiento preventivo, y verificaciones y calibraciones periódicas, que es conveniente registrar en un calendario o plan anual de equipos. Es importante que queden suficientemente claras cuáles son las responsabilidades del fabricante y del servicio de farmacia en este aspecto. Tampoco debemos olvidar que el uso correcto de la tecnología requiere una formación adecuada de los usuarios; por tanto, la formación teórica y práctica del personal que ha de utilizar el sistema debe estar garantizada y documentada^{7,22,23}.

El mercado ofrece diversas soluciones, que presentan ventajas, tanto en términos de aumentar la seguridad del proceso como de seguridad ocupacional, al ser más ergonómicos, disminuir el riesgo de lesiones por movimientos repetitivos y/o disminuir el riesgo de exposición a medicamentos peligrosos. Sin embargo, también presentan algunos inconvenientes que deben ser cuidadosamente sopesados a la hora de elegir uno de estos equipos para el servicio de Farmacia. La elección de uno u otro dependerá especialmente del uso al que va destinado, del número de preparaciones candidatas, y del espacio y presupuesto disponible.

5.4.1. EQUIPOS DE LLENADO AUTOMÁTICO DE NUTRICIÓN PARENTERAL

Las mezclas para nutrición parenteral son preparaciones complejas, con múltiples ingredientes, cuya elaboración semiautomatizada puede ser beneficiosa. En la siguiente tabla se indican los principales dispositivos disponibles en el mercado, y algunas de sus posibles ventajas e inconvenientes.

Tabla 1. Equipos de llenado automático de nutrición parenteral

MEDIMIX® (IMF, B BRAUN)	EXACTAMIX® (BAXTER)
<p>VENTAJAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aseguran la correcta elección de los ingredientes • Aseguran la dosis correcta de los ingredientes (control volumétrico vs control gravimétrico) • Buena precisión incluso para volúmenes pequeños • Una vez montado, llenado rápido (4 min) • Interoperabilidad • Posibilidad de preparación de otras MIV • ... 	
<p>INCONVENIENTES:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Espacio en cabina • Muchos ingredientes requieren presentaciones de volumen mayor al comercializado (<i>bulk</i>) para evitar aditivación manual • Exclusividad en material fungible • Necesidad de purga, tiempo de montaje • Rentabilidad en función del número de preparaciones • ... 	

5.4.2. OTROS EQUIPOS DE LLENADO AUTOMÁTICO

Aparte de nutriciones parenterales, en el área de Farmacotecnia se elaboran otras preparaciones estériles que también son susceptibles de una preparación automatizada. En el mercado se encuentran distintos dispositivos, como indica la Tabla 2. Es importante pensar con antelación el uso al que se va a destinar: si la intención es utilizar el equipo para elaborar lotes de jeringas *ready to use* a partir de una solución madre o para la reconstitución de viales con un volumen fijo de diluyente, por ejemplo; una bomba Repeater® puede ser una solución eficaz y de bajo

coste. Si, por el contrario, la intención es preparar mezclas más complejas, entonces sería mejor recurrir a equipos más sofisticados como Grifill 4.0®, por ejemplo.

Tabla 2. Otros equipos de llenado automático

Grifill 4.0® (Grifols)	Diana® (ICU Medical)	Medimix mini®(B Braun)	Repeater® (Baxter)
VENTAJAS: <ul style="list-style-type: none"> • Aseguran la dosis correcta de los ingredientes (control volumétrico) • Versatilidad • Mejoran seguridad ocupacional (riesgo de lesiones por movimientos repetitivos) • Mejoran eficiencia 			
INCONVENIENTES: <ul style="list-style-type: none"> • Muchos ingredientes candidatos a utilizar en este tipo de preparaciones únicamente se presentan en ampollas, por lo que quedan descartados para usar en estos dispositivos • Exclusividad en material fungible 			

5.4.3. ROBOTS DE PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS

En los últimos años la robotización ha empezado a entrar en las áreas de preparación de medicamentos, aportando a este campo las ventajas de la tecnología robótica. Sin embargo, la enorme complejidad y casuística de la actividad en la preparación de medicamentos en el ámbito hospitalario han hecho que la implementación en los servicios de Farmacia sea lenta y desigual. De todas formas, la tendencia parece ser clara y hoy en día ya disponemos de un buen número de robots, así como de un buen número de usuarios que han compartido su experiencia en diversas publicaciones^{24,25}. Aunque mayoritariamente se están utilizando para la preparación de quimioterapia, algunos de ellos se pueden emplear también para otro tipo de preparaciones estériles (antibióticos, jeringas precargadas, preparaciones pediátricas, etc.). En los próximos años asistiremos, sin duda, al nacimiento de nuevos robots y al perfeccionamiento de los existentes.

La siguiente tabla muestra algunos de los robots de preparación disponibles actualmente, así como algunas de sus ventajas e inconvenientes.

Tabla 3. Robots de preparación de medicamentos

ApotecaChemo® (Loccioni Humancare)	PharmaHelp® (Fresenius Kabi)	KiroOncology® (Grifols)	EquashieldPro® (Palex Medical)	RIVA® (Arxium)	ICONTwins® (Newicon OY)
VENTAJAS: <ul style="list-style-type: none"> • Elevada precisión • Condiciones asépticas aseguradas • Controles en proceso: identificación inequívoca de ingredientes, control gravimétrico, control fotográfico, etc. • Trazabilidad de todo el proceso • Seguridad ocupacional: menor riesgo de lesiones por movimientos repetitivos, menor riesgo de exposición a productos nocivos 					
INCONVENIENTES: <ul style="list-style-type: none"> • Proceso de puesta en marcha bastante complejo • Requieren un cambio en el flujo de trabajo y la implicación activa de todo el equipo • Coste elevado: hay que estudiar cómo rentabilizarlo • Requieren servicio técnico altamente especializado y con disponibilidad total • En general, productividad depende del número, tipo de preparaciones y flujo de trabajo de la organización; es necesario realizar un estudio previo teniendo en cuenta estos factores para estimar la productividad que puede ofrecer el equipo en un entorno determinado. 					

6

OTROS CONTROLES DE CALIDAD. CONTROL DE PRODUCTO ACABADO

Las barreras expuestas en el apartado anterior hacen referencia mayoritariamente a **controles en proceso**, que, introduciendo elementos de control en diferentes puntos del proceso, minimizan la posibilidad de error.

Sin embargo, el control de calidad del producto acabado también es necesario. Según la GBPP, en el caso de preparaciones normalizadas, el farmacéutico responsable debe indicar qué controles de calidad deben realizarse sobre el producto terminado teniendo en cuenta si la preparación es o no estéril y el nivel de riesgo asociado. En todo caso, el control de calidad de producto terminado en las preparaciones estériles debe incluir el **control de limpidez y aspecto final de la preparación**. En el caso de preparaciones de estériles compuestas por más de 25 unidades/lote se debe llevar a cabo un **control de calidad microbiológico** (*ver capítulo Estériles*).

Otro aspecto a verificar es el **correcto etiquetado** de las preparaciones, que debe garantizar la inequívoca identificación del paciente y de la preparación, proporcionando la información necesaria para su correcta administración y uso⁷. La información que debe constar incluye:

- nombre del medicamento
- dosis (expresada como cantidad total del principio activo y concentración en la solución)
- vía de administración
- velocidad y duración de la administración (si procede)
- volumen total (incluyendo volumen de fármaco y suero)
- fecha y hora de preparación
- fecha de caducidad
- conservación

En realidad, para las preparaciones de stock, e incluso para las preparaciones individualizadas de medicamentos de alto riesgo, sería ideal poder **verificar el contenido de principio activo en el producto final**.

El uso de técnicas como la cromatografía líquida de alta eficacia, espectrofotometría, fluorimetría, etc., podría ofrecernos la certeza de que nuestras preparaciones son correctas antes de su administración al paciente; sin embargo, el elevado coste y la complejidad de su uso han hecho muy difícil hasta ahora su implementación en la práctica diaria. El caso de Francia sería una excepción, ya que allí sí que se incluyen este tipo de controles rutinariamente en muchos centros hospitalarios. En nuestro país también existen algunas iniciativas en el control del contenido de mezclas para nutrición parenteral pediátrica²⁶.

Otro inconveniente es que la mayoría de estas técnicas analíticas son destructivas; es decir, la muestra empleada para el análisis no se puede recuperar, hecho que puede ser un problema cuando manipulamos medicamentos de alto coste, por ejemplo.

Una opción sería reservar este tipo de análisis para la preparación en lotes. En un lote el contenido de las unidades que lo componen es idéntico en todas ellas porque proviene de una so-

lución madre. Sin embargo, en los hospitales la preparación por lotes no es la práctica más habitual; mayoritariamente se elaboran preparaciones individualizadas listas para usar (*ready to use*) o listas para administrar (*ready to administer*). También se elaboran series de preparaciones con igual composición, pero en las que cada unidad se ha preparado de manera individual; de manera que el análisis de una preparación no asegura que el resto de la serie sea correcto.

A pesar de todos estos inconvenientes, no debemos renunciar a la posibilidad de realizar este tipo de controles en nuestras preparaciones; especialmente en quimioterapia y otros preparados estériles con medicamentos de estrecho margen terapéutico, en los que la verificación del contenido antes de la administración aportaría gran valor añadido.

Para que la integración en la práctica asistencial rutinaria sea factible, la técnica analítica empleada debería ser no invasiva, aséptica, no destructiva para la muestra, fácil de aplicar, rápida y fiable, y de bajo coste. En este sentido, la espectroscopia en el infrarrojo próximo (NIR) y la espectroscopia Raman son técnicas prometedoras que ya se utilizan en la industria farmacéutica para controles de calidad no invasivos. También existen algunas experiencias publicadas de implementación en el entorno hospitalario²⁷.

Por otra parte, hoy día ya existen algunas empresas que ofrecen equipos con buenas prestaciones y coste relativamente asumible para los centros sanitarios. DrugLog®(Pharmacolog, distribuido por BBraun) es un espectrofotómetro UV-V portátil capaz de analizar en pocos segundos muestras de menos de 1 mL de fármacos incluidos en su librería. El programa de verificación opera comparando el espectro generado por la muestra con la biblioteca de referencia de espectros o curvas de calibración preestablecidas.

En los próximos años probablemente asistiremos a su validación en vida real y veremos si su uso realmente llega a extenderse.

En cualquier caso, la elaboración de preparaciones estériles, ya sea de manera manual o automatizada, comporta riesgos que debemos conocer y controlar con los medios que tenemos al alcance, para velar por la seguridad de los pacientes y los profesionales. Aún queda margen de mejora en la elaboración de preparaciones estériles. Es necesario seguir invirtiendo esfuerzos y recursos en mejorar estándares y guías de práctica, innovación tecnológica y análisis de producto final.

Puntos clave:

- Los errores durante el proceso de elaboración de preparaciones estériles pueden tener consecuencias fatales en los pacientes.
- Tenemos que conocer los riesgos de nuestros procesos y eliminarlos o minimizarlos mediante barreras adecuadas
- ¿Cuáles son las mejores barreras? Las que actúan sobre el sistema (estandarización, automatización, forzar lo correcto)
- La verificación de ingredientes por código de barras y el control gravimétrico se considera un requerimiento mínimo para la preparación de quimioterapia (según ISMP)
- Los programas de trazabilidad ofrecen identificación de ingredientes por código de barras, control gravimétrico, posibilidad de interfase con diferentes softwares y trazabilidad de todo el proceso

- La automatización de algunos procesos/operaciones mejora la seguridad del proceso, la seguridad ocupacional de los manipuladores y la eficiencia
- El mercado ofrece diversos productos; la elección debe ser meditada: escoger la que cubra mejor nuestras necesidades y sea la opción más rentable
- Los robots de preparación de medicamentos ofrecen ventajas en relación a la seguridad del paciente y del manipulador, pero requieren una inversión de recursos importante y elevado grado de compromiso de los usuarios

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Staes C, Jacobs J, Mayer J, Allen J. Description of outbreaks of health-care-associated infections related to compounding pharmacies, 2000-12. *Am J Health-Syst Pharm* 2013; 1;70(15):1301-12. doi: 10.2146/ajhp130049
2. Emily's Story. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://emilyjerryfoundation.org/emilys-story/>
3. Grissinger M. Another tragic Parenteral Nutrition Compounding error. *Pharmacy and Therapeutics* 2014 Dec; 39(12): 810-822
4. Blandford A, Furniss D, Galal-Edeen G, et al. Intravenous infusion practices across England and their impact on patient safety: a mixed-methods observational study. *NIHR, Health Services and Delivery Research* 2020; 8(7) DOI: 10.3310/hsdr08070
5. Hedlund N, Beer I, Hoppe-Tichy T, Trbovich P. Systematic evidence review of rates and burden of harm of intravenous admixture drug preparation errors in healthcare settings. *BMJ Open* 2017; 7:e015912. Doi:10.1136/bmjopen-2017-015912
6. Gilbert RE, Kozak MC, Dobish RB, et al. Intravenous Chemotherapy Compounding Errors in a Follow-up pan-Canadian observational study. *Journal of Oncology Practice* 2018;14(5):295-303.
7. Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de farmacia Hospitalaria (GBPP). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Junio 2014
8. Martín de Rosales AM, López-Cabezas C, García-Salom P. Diseño de una matriz de riesgo para la valoración de los preparados estériles en los centros sanitarios. *Farm Hosp* 2014; 38(3). [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.7399/FH.2014.38.3.7457>
9. Heloury J, Bougouen G, Deljehier T, et al. Automation of Aseptic Sterile Preparation: Risk analysis and productivity comparison with manual process. *Pharm Technol Hosp Pharm* 2019; 4(1):15-28
10. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Medication error prevention "toolbox". *ISMP Med Saf Alert*. 1999 Jun; 4(11): 1-2
11. ISMP. Proceedings from the ISMP Sterile Preparation Compounding Safety Summit: Guidelines for SAFE Preparation of Sterile Compounds
12. Manrique-Rodríguez S, Fernández-Llamazares CM. Standardization for safety: a feasible challenge. *Farm Hosp* 2020;44(3):79-80
13. Resolution CM/Res(2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://statements.eahp.eu/sites/default/files/resources/resource%20statement%203.3-compounding.pdf>. (consultado 19 enero 2022)

14. Resolution CM/Res(2016)2 on good reconstitution practices in health care establishments for medicinal products for parenteral use. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.edqm.eu/en/d/162941> (Consultado 19 enero 2022)
15. Scheepers HTA, Beaney AM, Le Brun PPH, et al. Aseptic preparation of parenteral medicinal products in healthcare establishments in Europe. *Eur J Hosp Pharm* 2016;23:50-53
16. Van der Schoors T, Arnann S, Makridaki D, Kohl S. EAHP Position Paper on Pharmacy preparations and Compounding. *Eur J Hosp Pharm* 2020;28(4). [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/ejhpharm-2020-002559>
17. Vrignaud S. Resolution CM/Res(2016)2 and Centralised Intravenous Additive Services (CIVAS): challenges and opportunities. *Pharm Technol Hosp Pharm* 2017; 2(3):137-142
18. Los 10 errores de medicación de mayor riesgo detectados en 2020 y cómo evitarlos. Boletín de Recomendaciones para la Prevención de Errores de Medicación núm 50, Feb 2021. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Boletin%2050%20%28Febrero%202021%29.pdf>
19. Alonso-Herreros JM, Vila-Clérigues N, López-Cabezas C. La densidad: información imprescindible para el control gravimétrico en la elaboración de preparados estériles. Boletín informativo Grupo de Farmacotecnia de la SEFH 2018; 8(2). [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: https://gruposedet-rabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/documentos/BOLETIN_22018_FINAL.1306.pdf (consultado 20 Diciembre 2021)
20. F Benizri , B Dalifard , C Zemmour , M Henriquet, E Fougereau, B Le Franc. DrugCam®-An intelligent video camera system to make safe cytotoxic drug preparations. *Int J Pharm* 2016; 502(1-2):198-207. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.02.028.
21. Escudero-Vilaplana B, Manso-Manrique M, García-Sanz E, Sánchez-Guerrero A. Traceability of oncohematological drugs through data capture codes. *Farm Hosp* 2017; Sep 1;41(5):649-650. doi: 10.7399/fh.10822 21.
22. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). ISMP Guidelines for Sterile Compounding and the Safe Use of Sterile Compounding Technology. Plymouth Meeting, PA: ISMP; 2022.
23. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on the safe use of automated compounding devices for the preparation of parenteral nutrition admixtures. *Am J Health-Syst Pharm.* 2000; 57:1343-8 22.
24. Long J, Calabrese S, Al-Jedai A, et al. Cleveland Clinic International IV Robotics Summit. *Am J Health-Syst Pharm* 2021; Apr 22;78(9):800-805. doi: 10.1093/ajhp/zxab050 23.
25. Soumoy L, Hecq JD. Automated Compounding of Intravenous Therapy in European Countries: a review in 2019. *Pharm Technol Hosp Pharm* 2019;4(2):51-57 24.
26. Salazar-Santander C, Miana-Mena M, González de la Presa B, López-Cabezas C. Análisis bioquímico como método eficiente para aumentar la seguridad de la nutrición parenteral en neonatos. *Farm Hosp* 2018;42(6) . [Consultado 25 Nov 2021]. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.7399/fh.11004> 25.
27. Chrisikou I, Orkoula M, Kontoyannis C. Analysis of IV drugs in the hospital workflow by Raman Spectroscopy: the case of Piperacillin and Tazobactam. *Molecules* 2021, 26(19), 5879; <https://doi.org/10.3390/molecules26195879>



farmacotecnia

Grupo de trabajo Farmacotecnia de la sefh

15

**MANIPULACIÓN DE
MEDICAMENTOS PELIGROSOS
NO ESTÉRILES**



María Pilar Flox Benítez
Hospital Universitario Santa Cristina



1	INTRODUCCIÓN
2	MARCO LEGAL
2.1	Normas generales
2.2	Normas específicas
2.3	Normas y recomendaciones técnicas de apoyo
3	CIRCUITO DE UTILIZACIÓN DEL MEDICAMENTO PELIGROSO
4	MANIPULACIÓN DE MEDICAMENTOS PELIGROSOS NO ESTÉRILES
4.1	Evaluación de los riesgos
4.2	Instalaciones
4.3	Actividades en la manipulación de medicamentos peligrosos no estériles y equipos de protección individual
4.4	Reacondicionamiento de medicamentos peligrosos no estériles y equipos de protección individual
4.5	Manipulación de medicamentos peligrosos no estériles en unidades clínicas
5	CASOS PRÁCTICOS EN LA MANIPULACIÓN DE MEDICAMENTOS PELIGROSOS NO ESTÉRILES
5.1	Elaboración de una suspensión oral de Temozolomida
5.2	Fraccionamiento de comprimidos de 6-Mercaptopurina
6	IDEAS CLAVE
7	BIBLIOGRAFÍA

1 INTRODUCCIÓN

En términos de exposición ocupacional, un *medicamento peligroso* (MP) es un agente que contiene algún principio activo cuya toxicidad inherente representa un riesgo para la salud del personal que va a manipularlo.

La peligrosidad de estos medicamentos se comprende en términos de riesgo químico, en concreto relacionado con la actividad carcinogénica, teratogénica, genotóxica y tóxica sobre el proceso reproductivo o sobre un órgano concreto a dosis bajas, o por tratarse de un nuevo fármaco similar a otros con este tipo de riesgos. En este sentido, a los MP le son de aplicación las normas referentes a la protección de los trabajadores relacionadas con la exposición a agentes químicos (RD 374/2014), agentes cancerígenos (RD 665/1997) y su posterior modificación (RD 349/2003) y los riesgos de exposición a agentes carcinogénicos o mutagénicos o mutágenos durante el trabajo (Directiva 2004/37/CE). Bajo esta denominación se incluyen también, las materias primas utilizadas en formulación magistral cuyo principio activo esté incluido en la lista de medicamentos peligrosos, así como las fórmulas magistrales elaboradas con MP y los productos sanitarios que contengan sustancias clasificadas como medicamentos peligrosos¹.

El término de MP fue introducido por primera vez por la American Society of Hospital Pharmacy (ASHP), y posteriormente adoptado por la Occupational Safety and Health Administration (OSHA). El National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) lo utilizó por primera vez en su documento *NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2004*. Dicha alerta ha sido actualizada en 2010, 2012, 2014 y 2016²⁻⁶.

Las características de peligrosidad de los MP se detallan a continuación (Tabla 1):

Tabla 1: Características de peligrosidad de medicamentos peligrosos²⁻⁶

Carcinogenicidad
Teratogenicidad u otra toxicidad para el desarrollo
Toxicidad reproductiva
Toxicidad en órganos a bajas dosis
Genotoxicidad
Nuevos medicamentos con perfiles de estructura y toxicidad similar a medicamentos existentes que se consideran peligrosos

Los factores que condicionan el riesgo de exposición de los manipuladores incluyen⁷:

- **Peligrosidad intrínseca** del medicamento por su potencial carcinogénico, teratogénico, genotóxico, toxicidad reproductiva y toxicidad sobre órganos a dosis bajas.
- **Utilización de medidas de prevención:** medidas técnicas (dispositivos de contención primarios, sistemas cerrados de transferencia de medicamentos, sistemas automatizados de elaboración de medicamentos); medidas organizativas (procedimientos de limpieza, actuación ante derrames y mantenimiento, gestión de residuos, técnicas de manipulación); medidas de prevención secundaria (equipos de protección individual).
- **Estructura:** recursos humanos (formación y capacitación, número de manipuladores), instalaciones (diseño y especificaciones técnicas, disponibilidad y tipo de CSB), utilización de sistemas cerrados de transferencia de medicamentos (SCTM) en preparación y administración y disponibilidad de sistemas automáticos.

- **Susceptibilidad del manipulador:** alergia, embarazo, lactancia, edad reproductiva.
- **Nivel de exposición:** capacidad de penetración o absorción del medicamento, concentración, cantidad, duración y frecuencia de la manipulación, tipo de actividad, lugar y riesgo de exposición asociado.

NIOSH publicó una lista de MP, los cuales se clasifican en tres grupos²⁻⁶:

- **Grupo 1:** medicamentos antineoplásicos
- **Grupo 2:** medicamentos no antineoplásicos que cumplen al menos un criterio NIOSH (Tabla 1).
- **Grupo 3:** medicamentos que presentan riesgo para el proceso reproductivo que pueden afectar a hombres y mujeres que están intentando concebir de forma activa, y mujeres embarazadas y/o en periodo de lactancia, pero que no comportan riesgo para el resto de personal.

Actualmente se dispone de una nueva versión *NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2020*, que hasta el momento se encuentra en estado de borrador y que supone un cambio sustancial en relación a los documentos previos en cuanto a la clasificación de los medicamentos peligrosos⁸.

En el borrador de 2020 se reducen de tres a dos listas. En su definición en el borrador NIOSH 2020, los medicamentos peligrosos son aquellos medicamentos con instrucciones específicas de manipulación para proteger a los trabajadores o que cumplen alguna de las siguientes características: carcinogenicidad, teratogenicidad, toxicidad reproductiva (femenina y masculina), toxicidad orgánica a dosis bajas, genotoxicidad, estructura y perfil de toxicidad de nuevos fármacos que se parecen otros medicamentos peligrosos.

NIOSH utiliza un enfoque secuencial para evaluar e interpretar información científica con el fin de determinar si un medicamento aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) cumple con la definición de NIOSH de MP. El enfoque para evaluar el potencial de peligro de un medicamento incluye⁸:

- Revisar las bases de datos de la FDA para identificar medicamentos que tienen el potencial de cumplir con la definición de NIOSH de MP.
- Revisar de las propiedades moleculares e información en el prospecto del medicamento proporcionado por el fabricante para identificar la información relevante para tomar una determinación sobre la inclusión de un medicamento en la Lista, exclusión un medicamento de la Lista, o eliminación de un medicamento de la Lista.
- Evaluar, integrar y sintetizar evidencia de humanos, animales, y estudios in vitro de toxicidad de fármacos.
- Usar las propiedades moleculares, toxicidad y caracterización de peligroso de los criterios establecidos en los Procedimientos para tomar la decisión de incluir un medicamento en la Lista o de excluirlo de la Lista.
- Permitir la reconsideración de una decisión de NIOSH de incluir o eliminar un medicamento de la Lista.
- En el momento de redacción de este capítulo, la actualización del documento de medicamentos peligrosos de la NIOSH 2020 continúa aún en estado de borrador.

En definitiva, los efectos sobre la salud de los MP están asociados a sus efectos terapéuticos y/o a sus efectos secundarios, que se admiten por ser menores o, en algunos casos, inevitables, como los efectos cancerígenos asociados al uso de muchos citostáticos. Dichos efectos quedan justificados en los pacientes por presentar un balance beneficio/riesgo favorable pero se deben evitar de manera radical en el personal sanitario y cuidadores para los que no existe beneficio clínico. Siguiendo la legislación y normativa vigente, se deben adoptar medidas que eviten o minimicen la exposición a Medicamentos Peligrosos y garanticen condiciones óptimas de trabajo y seguridad. Las organizaciones sanitarias deben asegurar las medidas de prevención primaria colectiva, técnica y organizativa, que deben anteponerse a las de protección individual⁹.

2 MARCO LEGAL

En España podemos diferenciar tres grandes bloques normativos: normas generales que configuran el marco general de actuación, normas específicas en la manipulación de agentes citostáticos y medicamentos peligrosos y normas de apoyo que afectan a los diversos procesos considerados.

2.1 NORMAS GENERALES

La Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de prevención de Riesgos Laborales¹⁰ configura el marco general de actuación. En esta ley se establece que todas las organizaciones laborales, incluidas las administraciones públicas, deben proporcionar la mejora de las condiciones de trabajo de sus trabajadores, elevar el nivel de protección de la seguridad y salud de los mismos, velando por la prevención y protección frente a los riesgos que pueden ocasionar daño físico y/o psíquico en los trabajadores y trabajadoras.

2.2 NORMAS ESPECÍFICAS

Normas concretas a tener en cuenta en el proceso de manipulación de medicamentos citostáticos y medicamentos peligrosos^{11, 12}.

- Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo.
- Real Decreto 598/2015, de 3 de julio, por el que se modifican el Real Decreto 39/1997, de 17 de enero, por el que se aprueba el Reglamento de los servicios de prevención; el Real Decreto 485/1997, de 14 de abril, sobre disposiciones mínimas en materia de señalización de seguridad y salud en el trabajo; el Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo y el Real Decreto 374/2001, de 6 de abril, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo.

2.3 NORMAS Y RECOMENDACIONES TÉCNICAS DE APOYO ^(13 – 19, 8)

- Guía de buenas prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos. Asociación Madrileña de Médicos del Trabajo en el Ámbito Sanitario¹³ (AMMTAS).
- Protocolo de vigilancia sanitaria específica para los trabajadores expuestos a agentes citostáticos. Consejo o Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Comisión delegada de 11 de noviembre de 2003¹⁴.

- Normas Técnicas de Prevención del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSST), Normativa Internacional y Normativa Complementaria.
- NTP 1051: Exposición laboral a compuestos citostáticos: sistemas seguros para su preparación, elaborada en el año 2015¹⁵.
- NTP 740: Exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario¹⁶.
- Ley 22/2011, de 28 de julio, de residuos y suelos contaminados¹⁷.
- Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia. Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios¹⁸.
- Real decreto 773/1997, de 30 de mayo, sobre disposiciones mínimas de seguridad y salud relativas a la utilización por los trabajadores de equipos de protección individual¹⁹.
- Documento Técnico 87.1:16 Medicamentos Peligrosos: Medidas de prevención para su preparación y administración. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSST). 2016⁹.

3 CIRCUITO DE UTILIZACIÓN DEL MEDICAMENTO PELIGROSO

El circuito de utilización del MP (Tabla 2) alcanza desde el proceso de selección de medicamentos y presentaciones comerciales hasta su administración, pasando por la recepción, el almacenamiento, manipulación y/o preparación, transporte y distribución. También se debe tener en cuenta el tratamiento de residuos y excretas, la desactivación/contaminación, limpieza y desinfección, el control de derrames y exposiciones accidentales, la formación, capacitación y monitorización del personal, así como la información a pacientes y cuidadores²⁰.

Tabla 2: Circuito de utilización del MP²⁰

FASES DEL CIRCUITO	ACTIVIDADES QUE PUEDEN DAR LUGAR A EXPOSICIÓN
RECEPCIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • Entrar en contacto con residuos de MP presentes en la parte externa de viales, recipientes, superficies de trabajo, suelos y productos farmacéuticos finales.
TRANSPORTE	<ul style="list-style-type: none"> • Logística de MP en el hospital.
PREPARACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • Fraccionar o machacar comprimidos y abrir cápsulas. • Manipular MP en forma líquida. • Pesar o mezclar principios activos de MP. • Reconstituir medicamentos en polvo o liofilizados. • Cargar y diluir MP. • Expulsar el aire de jeringas cargadas de MP. • Manipular residuos contaminados generados en cualquier etapa del proceso. • Desactivar, descontaminar, limpiar y desinfectar zonas contaminadas por MP. • Realizar el mantenimiento de equipos e instalaciones contaminados por MP.
ADMINISTRACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar MP por vía intramuscular, subcutánea o intravenosa. • General aerosoles durante la administración, por inyección intravenosa directa o infusión intravenosa directa. • Cebiar el equipo de infusión intravenosa con una solución del medicamento. • Realizar determinados procedimientos especializados (como quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria).
DISPENSACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • Extraer formas farmacéutica sólidas orales no dispuestas de manera unitaria (frascos multidosis).
CUIDADOS AL PACIENTE	<ul style="list-style-type: none"> • Manipular excretas, apósitos, ropa, lencería u otros materiales contaminados con líquidos corporales.
RESIDUOS	<ul style="list-style-type: none"> • Manipular residuos contaminados generados en cualquier etapa del proceso.
DERRAMES	<ul style="list-style-type: none"> • Manipular derrames de MP.

El tema que ocupa este capítulo se centra principalmente en las fases de manipulación de MP no estériles.

4 MANIPULACIÓN DE MEDICAMENTOS PELIGROSOS NO ESTÉRILES

4.1 EVALUACIÓN DE LOS RIESGOS

La manipulación, junto con la etapa de administración, de MP son las actividades que conllevan más riesgo. Actividades propias de la manipulación de medicamentos, tales como la reconstitución y transferencia, fraccionamiento, trituración o dispersión de comprimidos, elaboración de fórmulas magistrales y acondicionamiento de medicamentos conllevan un potencial riesgo para el manipulador si no se toman las medidas de prevención, individuales y colectivas, establecidas²¹.

En el momento actual, en relación a la preparación de medicamentos peligrosos estériles, existen diferentes tipos de SCTM que aseguran que no existe cesión de partículas al entorno y con ello se asegura la protección del manipulador y del medio ambiente. Sin embargo, ¿existe un equivalente para la manipulación de medicamentos peligrosos no estériles?

Tal y como se indica en la Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria¹⁸ (GBPP), antes de preparar un medicamento, el servicio de farmacia debe realizar una evaluación de los riesgos asociados a la preparación con el fin de determinar el nivel de garantía de calidad del sistema que se debe aplicar.

En las especificaciones de la matriz de riesgo se encuentra el perfil de seguridad del medicamento, que deberá establecerse previo a su preparación. Así, en relación a la manipulación de MP, tanto estériles como no estériles, se debe establecer los diferentes ámbitos de dichas preparaciones: en el servicio de farmacia hospitalaria de forma centralizada y/o en las unidades clínicas.

Se debe puntualizar que en la matriz de riesgo de preparaciones no estériles, una de las seis categorías para dicha evaluación es el “perfil de seguridad del medicamento” (Tabla 3):

Tabla 3: Perfil de seguridad del medicamento¹⁸

<ul style="list-style-type: none"> • Potencialmente letales en caso de sobredosis. • Vesicantes, irritantes corrosivos, con potencial mutagénico, carcinogénico o infeccioso. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Estrecho margen terapéutico. • Alta incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración. • Medicamentos de ensayo clínica o de especial control médico (opiáceos). 	B
<ul style="list-style-type: none"> • Demás (sin potencial tóxico, amplio margen terapéutico y baja incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración). 	A

Aplicando la matriz de riesgo, se obtiene para cada preparación un nivel de riesgo y requisitos asociados, es decir, lugar de elaboración de la preparación en cuestión. Sin embargo, se ha de destacar que el perfil de seguridad de los medicamentos descrito en la GBPP no se refiere ni al manipulador ni al medio ambiente, sino a las características intrínsecas del medicamento evaluado.

Es en este momento donde se debe aplicar la clasificación vigente de medicamentos peligrosos, con el fin de poder establecer los requisitos de preparación. En el Documento Técnico de Medicamentos Peligrosos del INSST⁹, se indica de forma general que los MP pertenecientes al Grupo 1 y Grupo 2 deben manipularse de forma centralizada en el servicio de farmacia, mientras que aquellos MP pertenecientes al Grupo 3 pueden ser manipulados fuera del servicio de farmacia siempre y cuando se cumplan una serie requisitos en relación a las características del personal elaborador y se utilicen los equipos de protección individual establecidos. En este punto se debe puntualizar que la manipulación de medicamentos fuera del servicio de farmacia hospitalaria, sean medicamentos peligrosos o no, se debe limitar a las actividades de reconstitución de suspensiones y fraccionamiento de formas farmacéuticas sólidas ranuradas.

4.2 INSTALACIONES PARA LA MANIPULACIÓN DE MEDICAMENTOS PELIGROSOS NO ESTÉRILES

Tal y como se ha descrito anteriormente, y según el nivel de riesgo obtenido tras aplicar la matriz de riesgo e identificar el grupo al que pertenezca el MP a preparar, se deben establecer unas directrices de elaboración segura.

En relación a las instalaciones para la manipulación centralizada de medicamentos peligrosos, se contemplan tres niveles de contención: primario, secundario y complementario^{20, 22}:

- **Nivel de contención primario**, formado por un dispositivo de ventilación que aísla al trabajador y al medio ambiente de la exposición al manipular directamente el MP (cabinas de seguridad biológica, aisladores, cabinas de extracción).
- **Nivel de contención secundario**, lo constituye el recinto de trabajo, distribuido en varias zonas diferenciadas, ventiladas, con presión negativa y separadas físicamente en función del tipo de preparación, en donde se colocan los dispositivos de contención primarios.
- **Dispositivos de contención complementarios**, que ofrecen niveles de protección adicional.

En cuanto a las instalaciones, el objetivo es proteger la preparación de contaminación cruzada durante todas las fases del proceso de elaboración. La elaboración de medicamentos peligrosos, ya sean estériles o no estériles debe realizarse dentro de un dispositivo de contención primaria ubicado dentro de un dispositivo de contención secundaria, y éste último debe cumplir las siguientes características, según se indica en la United States Pharmacopeia (USP) 800: ventilación externa, separación física del resto de áreas de preparación, contar con un intercambio de aire (12 renovaciones por hora), presión negativa con respecto a las áreas adyacentes (10-15 Pa)²².

Los dispositivos de contención primaria utilizados para la manipulación de medicamentos peligrosos no estériles deben contar con ventilación externa (de preferencia) o con filtros HEPA redundantes en serie. Estos dispositivos de contención primaria deben proteger tanto al manipulador como al medio ambiente, tal como una Cabina de Seguridad Biológica tipo I (CSB I) o un Recinto Ventilado de Contención (CVE, por sus siglas en inglés). También son válidos para este fin, una Cabina de Seguridad Biológica tipo II (CSB II) o un Aisladores Estériles (AE). Estos últimos (CSB II y AE) presentan mayor contención frente a una posible contaminación microbiológica, que en la preparación de medicamentos peligrosos no estériles no supone un requisito necesario, aunque pueden suponer una opción válida en caso de no disponer de las dos primeras²³.

Es de suma importancia resaltar que, en caso de utilizar el mismo dispositivo de contención tanto para la elaboración de medicamentos peligrosos no estériles como estériles, se debe establecer un procedimiento de descontaminación, limpieza y desinfección con el fin de evitar contaminación cruzada o posible compromiso del proceso estéril de elaboración; otra opción complementaria puede ser el trabajo por “campañas”.

Varias sociedades consideran posible, que no recomendable este hecho (misma cabina para estériles y para no estériles). La manipulación de material no estéril en una cabina utilizada principalmente para estériles obliga a realizar un proceso de limpieza y desinfección una vez finalizada la elaboración^{22, 23}.

Para las operaciones de MP del Grupo 1 y Grupo 2 se deben utilizar estos sistemas de contención primaria. Sin embargo, los MP pertenecientes al Grupo 3 no precisan precauciones de manipulación salvo si el personal está en situación de riesgo reproductivo, en cuyo caso debe contactar con el Servicio de Prevención de Riesgos Laborales (SPRL).

Tanto en la manipulación de medicamentos peligrosos no estériles como estériles, además de seguir las recomendaciones generales de buenas prácticas de preparación de medicamentos, se deben seguir las siguientes recomendaciones específicas^{18, 20, 22}:

- El personal no debe utilizar maquillaje ni otros productos cosméticos. No está permitido comer, masticar chicle ni almacenar alimentos y/o bebidas.
- Colocar un paño absorbente (parte superior) e impermeable (parte inferior) sobre la superficie de trabajo, que se debe cambiar cada 3,5 horas de trabajo continuo y al finalizar cada actividad.
- El material utilizado en la preparación de medicamentos peligrosos debe ser desechable o, en caso de utillaje como morteros, pistilos, espátulas, etc., deben ser de fácil limpieza y dedicado exclusivamente a la preparación de medicamentos peligrosos. Antes de proceder a su limpieza, el material reutilizable se debe desactivar y posteriormente neutralizar al igual que las superficies de trabajo. El hipoclorito sódico 2% es uno de los agentes descontaminantes más utilizados, seguido de una solución de tiosulfato sódico 1% como agente neutralizante. El contacto superficial para cada solución debe ser como mínimo de 30 segundos^{24, 25, 26}.
- Todo el material desechable utilizado, así como los restos de medicamentos peligrosos, se tratan como residuos peligrosos. Los elementos no cortantes ni punzantes se introducen en una bolsa con cierre tipo zip en el contenedor de medicamentos peligrosos. Los elementos cortantes o punzantes se colocan en los contenedores destinados para tal fin antes de su introducción en el contenedor de residuos peligrosos.
- Si el material de acondicionamiento primario es una jeringa, se debe cargar hasta un máximo de tres cuartas partes de su volumen.
- Retirar el cartonaje exterior de los MP antes de colocarlos en la bandeja de entrada a la zona de preparación.
- Los viales o ampollas que no se suministren descontaminados (proveedor) y que no se han descontaminado en el momento del desembalaje, deben descontaminarse antes de entrar en la zona de elaboración.

4.3 ACTIVIDADES DE MANIPULACIÓN DE MEDICAMENTOS PELIGROSOS NO ESTÉRILES

La preparación de medicamentos es toda operación que permite adecuar dicho medicamento a las necesidades específicas de un paciente y/o adaptarlo para su administración o utilización.

Las operaciones frecuentes para elaborar los medicamentos no estériles son²⁷:

- Pesado de materia prima en forma de polvo
- Triturado o fraccionamiento de comprimidos o apertura de cápsulas
- Vertido de líquidos desde sus envases originales a recipientes para su medición o manipulación (matraces, vasos de precipitados, probetas, buretas, etc.)
- Vertido de líquidos de un envase a otro
- Pesada o mezclado de polvos de componentes de la fórmula
- Reenvasado de comprimidos o cápsulas
- Reconstitución de MP a partir de viales en polvo o liofilizados, para utilizarlos como materia prima en formulas no estériles
- Otras manipulaciones de MP (ej. fraccionamiento) para evitar su manipulación en las unidades clínicas

Todas estas actividades, habituales en la preparación de medicamentos no estériles, de mayor riesgo en caso de los medicamentos peligrosos son el fraccionamiento, trituración o dispersión de comprimidos, elaboración de fórmulas magistrales y el reacondicionamiento de medicamentos^{21, 27}.

Además de los dispositivos de contención primaria como medidas de seguridad colectivas, también se deben establecer medidas de seguridad personales como son los Equipos de Protección Individual (EPIs), definidos como cualquier equipo destinado a ser llevado o sujetado por el trabajador para que le proteja de uno o varios riesgos que puedan amenazar su seguridad o su salud, así como cualquier complemento o accesorio destinado a tal fin.

En función de la actividad a desarrollar y la clasificación de MP que se esté manipulando, se establece la vestimenta para la preparación y manipulación de Medicamentos Peligrosos (Tablas 4 y 5):

Tabla 4: Equipos de protección individual para preparación en dispositivos de contención primaria²¹

ACTIVIDAD	FORMA FARMACÉUTICA	GUANTES ^(A)	BATA	MASCARILLA	Gafa
Preparación	Solución/suspensión oral (Reacondicionamiento / redosificación)	Sí	Sí ^(B)	Sí ^(E)	No ^(F)
	Comprimido fraccionado	Sí	Sí ^(E)	Sí ^(E)	No ^(F)
	Comprimido triturado, cápsula abierta, fórmula en polvo	Sí	Sí ^(E)	Sí ^(E)	No ^(F)
	Fórmula tópica	Sí	Sí ^(B)	Sí ^(E)	No ^(F)
Limpieza	—	Sí	Sí ^(D)	FFP3	Sí

- a. Se debe utilizar guante simple, excepto que no cumpla certificación STM D-6978-05 y certificado por Organismo notificado, que será doble par.
- b. Bata no estéril resistente a líquidos en mangas y pecho en soluciones y suspensiones orales.
- c. Bata simple.
- d. Bata estéril resistente a líquidos en mangas y pecho.
- e. Mascarilla FFP3 si dispositivo de contención primaria no tiene protección frontal.
- f. Gafa si CSB o alternativa no tiene protección frontal.

Tabla 5: Equipos de protección individual para preparación fuera de dispositivos de contención primaria²¹

ACTIVIDAD	FORMA FARMACÉUTICA	GUANTES	BATA	MASCARILLA	GAFA
Preparación	Solución/suspensión oral (Reacondicionamiento / redosificación)	Sí	Sí ^(a)	FFP3	Sí
	Comprimido fraccionado	Sí	Sí ^(b)	FFP3	Sí
	Comprimido triturado, cápsula abierta, sobre	Sí	Sí ^(b)	FFP3	Sí

- a. Bata no estéril resistente a líquidos en mangas y pecho en soluciones y suspensiones orales.
- b. Bata simple.

Se debe puntualizar que las materias primas utilizadas en la elaboración de medicamentos son agentes químicos y por ello también se debe aplicar toda la normativa derivada de la manipulación segura de los MP²⁸. La manipulación de los agentes químicos se rigen por el Reglamento CLP (Clasificación, Etiquetado y Envasado de sustancias y mezclas químicas)²⁹. La peligrosidad de los agentes químicos no solo incluye aspectos de carcinogenicidad y mutagenicidad, sino cualquier clase de peligro físico o para la salud, recogidos todos ellos en las Fichas de Seguridad (FDS).

Se debe puntualizar en este aspecto que ni NIOSH ni el documento del INSST recogen recomendaciones específicas de protección sobre productos sanitarios o materias primas.

En el trabajo de Fuentes y cols.²⁸ se realiza una revisión sobre el carácter peligroso de las materias primas en la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales. En dicho trabajo se concluye la necesidad de realizar una evaluación de los riesgos a los que se expone el manipulador de materias primas, con el fin de determinar las medidas específicas de prevención y protección. Dicha evaluación incluye analizar las propiedades de peligrosidad de las materias primas (Fichas de Seguridad), y las características de la exposición, y es recomendable que toda esta información se detalle en los procesos de elaboración de las preparaciones.

Tal y como se ha descrito, las medidas más importantes a la hora de manipular medicamentos peligrosos de forma centralizada en el servicio de farmacia son la evaluación de los riesgos de la preparación a partir de la matriz de riesgo de preparaciones no estériles¹⁸ (GBPP), que incluye los requisitos de elaboración y la identificación del grupo del MP a manipular. Sin embargo, existen otra serie de medidas, no por ello menos importantes, que también contribuyen a minimizar la exposición del manipulador y del medio ambiente en el proceso de elaboración de medicamentos peligrosos:

- Selección de envases desechables de un solo uso (p.ej. vasos de plástico para la pesada o mezclado).

- Resto de equipamiento necesario no desechable debe ser de fácil limpieza y, si es posible, de uso exclusivo para la preparación de medicamentos peligrosos.
- Revisión periódica de los medicamentos peligrosos de cada centro.
- Revisión y actualización periódica de los procedimientos de trabajo en el laboratorio de Farmacotecnia que implican principios activos peligrosos para la adopción de medidas de seguridad para el personal elaborador, es decir, entorno de preparación y equipo de protección individual requerido.
- Actualizar de forma periódica e incorporar para aquellas preparaciones de medicamentos peligrosos del Grupo 3, la incorporación de información al personal manipulador en riesgo reproductivo.

4.4 REACONDICIONAMIENTO

En la manipulación de medicamentos peligrosos estériles otro aspecto que se debe tener en cuenta el reenvasado de sólidos orales.

Se entiende por reacondicionamiento o reenvasado el proceso de envasado y etiquetado a que se somete una preparación cuyo material de partida ha sido un medicamento comercializado que ha sido extraído de su acondicionamiento original.

Todos los MP se deben dispensar perfectamente identificados con nombre comercial, principio activo, dosis, lote y caducidad con el objetivo principal de garantizar la trazabilidad del medicamento.

En cuanto a los medicamentos peligrosos del Grupo 1 y Grupo 2²¹:

- Para medicamentos con blíster original: reetiquetado o reenvasado manual sin extraer del blíster.
- Para medicamentos sin blíster o fraccionados: reenvasado manual en blíster topacio en contención primaria

En cuanto a los medicamentos peligrosos del Grupo 3: en caso de necesidad de reenvasado, no debe utilizarse máquinas automatizadas ya que, debido al estrés al que someten a los medicamentos, existe un elevado riesgo de contaminación del área de trabajo, resultando además su limpieza difícil y poco práctica²⁰.

Tabla 6: Equipos de protección individual para reacondicionamiento en el servicio de farmacia²¹

ACTIVIDAD	FORMA FARMACÉUTICA	GUANTES	BATA	MASCARILLA	GAFA
Reenvasado manual	Comprimido/cápsula CON blíster original	Sí	No	No	No
Reenvasado en dispositivo contención primaria	Comprimido/cápsula SIN blíster original	Sí	Sí ^(a)	Sí ^(b)	No ^(c)
Reenvasado automático	Comprimido/cápsula CON blíster original	Sí	No	No	No
	Comprimido/cápsula SIN blíster original	Sí	No	FFP3	No
Reetiquetado	Comprimido/cápsula CON blíster original	No	No	No	No

- a. Bata simple.
- b. Mascarilla quirúrgica.
- c. Gafa si dispositivo de contención primaria no tiene protección frontal.

Cabe mencionar en este punto, el desarrollo y patente del servicio de farmacia del Hospital Universitario Doctor Peset, la Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana y una empresa valenciana (Hospifar S.L.) de un dispositivo para la manipulación y reenvasado de medicamentos peligrosos no estériles. Dicho dispositivo incorpora una cabina ventilada que dispone de un sistema de filtración (prefiltro para partículas de mayor tamaño y doble filtro HEPA) que elimina la posibilidad de evacuar o extraer partículas peligrosas al exterior que puedan ser inhaladas por el personal sanitario o contaminar el medio ambiente³⁰.

4.5 MANIPULACIÓN DE MEDICAMENTOS PELIGROSOS EN UNIDADES CLÍNICAS

Para la manipulación de medicamentos peligrosos en las unidades clínicas, por ejemplo, medicamentos del grupo 3 o aquellos medicamentos que por la situación clínica del paciente se deban manipular fuera del servicio de farmacia, además del uso de los equipos de protección individuales, se pueden desarrollar diferentes estrategias para minimizar el riesgo de exposición^{31, 32}.

- Cuando la única opción sea triturar el comprimido para asegurar la correcta administración del medicamento, existen cada vez más dispositivos comercializados que proporcionan una mayor protección a la hora de realizar estas operaciones de mayor riesgo, no siendo dichos dispositivos verdaderos sistemas cerrados:
- Triturador de medicamentos con bolsa adaptada a jeringa ENFit®: sistema sellado que pulveriza los comprimidos a través de su acción de aplastamiento y rodamiento. Triturar los comprimidos dentro de la bolsa, insertar líquido, disolver o dispersar el polvo, cargar en jeringa, desconectar y administrar.
- Jeringa trituradora de comprimidos: aplasta, licua y administra medicamentos sólidos en una operación continua. El sistema permite colocar los medicamentos en la jeringa, aplastándolos girando el émbolo en la jeringa. A continuación, se aspira líquido, se agita la jeringa para mezclar el medicamento con el líquido y luego se dispensa en forma licuada.
- Bolsas de trituración de comprimidos: Bolsas de polietileno para triturar comprimidos. Listas para rasgar y retirar la tira de bolsa perforada para vaciarla fácilmente desde la parte inferior. Las guías del fondo de la bolsa en forma de embudo hacen que el medicamento de la bolsa no se atasque en las esquinas y deje residuos. Las bolsas de polietileno duraderas mantienen el comprimido en su lugar durante la trituración y ayudan a prevenir la contaminación cruzada.
- Tapones antiderrame: Tapón obturador con auto-sellado de seguridad que ayuda a prevenir la evaporación, los derrames y la contaminación. Tiene una pestaña de seguridad que vuelve a su estado original una vez se retira la jeringa oral. Estos tapones obturadores se pueden usar en combinación con el tapón del frasco original.
- Geles para facilitar la deglución: en casos de disfagia incluyen productos sanitarios en forma de gel oral. Actúan como lubricantes pensados para facilitar la deglución de sólidos sin necesidad de triturar.

5

CASOS PRÁCTICOS EN LA MANIPULACIÓN DE MEDICAMENTOS PELIGROSOS NO ESTÉRILES

5.1 ELABORACIÓN DE UNA SUSPENSIÓN ORAL DE TEMOZOLOMIDA

Paciente pediátrico con diagnóstico de glioma, que como parte de su tratamiento antineoplásico requiere Temozolomida a dosis de 150 mg/m² durante 5 días. Su superficie corporal es de 1,06 m², por lo que se prescribe una dosis diaria de 159 mg. El paciente presenta dificultad de deglución asociada a su patología de base, y por ello se solicita la elaboración de una suspensión oral de Temozolomida.

Al no disponer de materia prima de Temozolomida (Registro Unificado de Empresas de Sustancias Activas –RUESA–), se debe partir de las cápsulas comercializadas (5 mg; 20 mg; 100 mg; 140 mg; 180 mg). Para ello, se deben abrir las cápsulas e incorporarlas en un vehículo homogenizando el contenido, enrasando hasta el volumen final y agitando finalmente antes de envasar.

La evaluación del nivel de riesgo de la preparación en la matriz de riesgo (GBPP¹⁸) para la elaboración no estéril es de riesgo medio, por lo que la manipulación se debe realizar de forma centralizada en el servicio de farmacia. Al tratarse de un medicamento peligroso del Grupo 1, y llevar a cabo un procedimiento de alto riesgo de exposición (vaciado de cápsulas), dicha manipulación debe realizarse en dispositivo de contención primaria. El material utilizado (mortero, vaso de precipitados, probeta, pistilo y espátula) debe ser de fácil limpieza y dedicado exclusivamente a la preparación de medicamentos peligrosos. En cuanto a los equipos de protección individual, es necesario guantes, bata, mascarilla FFP3 y gafas (en caso de que el dispositivo de contención primario no tenga protección frontal). Todo el material desechable, así como los restos de medicamentos (cápsulas vacías) se tratan como residuos peligrosos. El envase de acondicionamiento de la suspensión oral de temozolomida debe disponer de tapón antiderrame para su administración segura (unidad clínica o domicilio).

5.2 FRACCIONAMIENTO DE COMPRIMIDOS DE MERCAPTOPURINA

Paciente pediátrico de 4 años de edad con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de riesgo intermedio en fase de inducción IB, que requiere como parte del esquema de quimioterapia en esta fase, tratamiento con 6-Mercaptopurina oral a dosis de 60 mg/m² durante 28 días. La superficie corporal del paciente es de 0,64 m², por lo que la dosis diaria se ajusta a un comprimido cuatro días a la semana alternando con medio comprimido tres días a la semana.

La dosis habitual de inicio de tratamiento de 6-Mercaptopurina para adultos y niños es de 2,5 mg/kg peso corporal al día, o 25-75 mg/m² área de superficie corporal al día, pero la dosis y duración de la administración depende de la naturaleza y dosis de otros agentes citotóxicos administrados al mismo tiempo que 6-Mercaptopurina. Se presenta en comprimidos de 50 mg y está clasificado como MP Grupo 1.

Para fraccionar los comprimidos se requiere un dispositivo de contención primaria. Como materia de partida se debe utilizar un partidor de comprimidos dedicado exclusivamente al fraccionamiento de peligrosos. En cuanto a los equipos de protección individual (EPIs), se requiere

guantes, bata, mascarilla FFP3 y gafas (en caso que el dispositivo de contención primaria no tenga protección frontal). Una vez fraccionados se procede al reenvasado manual en blíster to-pacio, en dispositivo de contención primaria y manteniendo los EPIs utilizados durante el frac-cionamiento.

6 IDEAS CLAVE

- La Lista NIOSH 2016 (actualización 2020 en versión borrador) clasifica los medicamentos peligrosos en tres grupos:
 - Grupo 1: Medicamentos Antineoplásicos
 - Grupo 2: Medicamentos No Antineoplásicos que cumplen al menos un criterio NIOSH.
 - Grupo 3: Medicamentos que presentan riesgo para el proceso reproductivo que pueden afectar a hombres y mujeres que están intentando concebir de forma activa, y mujeres embarazadas y/o en periodo de lactancia.
- Los factores que condicionan el riesgo de exposición son: peligrosidad intrínseca del medicamento (criterios NIOSH), medidas de prevención, estructura, susceptibilidad del trabajador, nivel de exposición.
- Dentro del circuito de utilización de los medicamentos, el proceso de preparación conlleva elevado riesgo tanto para el manipulador como para el medio ambiente.
- Tal y como indica la Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria, todas la preparaciones de medicamentos deben ser evaluadas previamente a través de su matriz de riesgo, y de esta forma establecer el nivel de riesgo de la preparación y sus requisitos de preparación.
- En relación a las instalaciones para la elaboración centralizada de medicamentos peligrosos, se contemplan tres niveles de contención: primario, secundario, complementarios.
- Las operaciones más frecuentes en la elaboración de medicamentos peligrosos no estériles y que se deben tener en cuenta a la hora de planificar su elaboración: pesada, triturado o fraccionamiento, vertido de líquidos para medición o trasvase, reenvasado o reacondicionamiento, reconstitución.
- Como norma general, los medicamentos peligrosos del Grupo 1 y 2 se deben elaborar de forma centralizada en el servicio de farmacia, y el grupo 3 se puede manipular en unidades clínicas siempre y cuando se sigan las medidas de protección en caso que el ma-nipulador se encuentre en situación de riesgo reproductivo.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. VV.AA. Guía para la adaptación de las Buenas Prácticas en la Preparación y Manipulación de Medi-camentos en los Servicios de Farmacia en la Comunidad Valenciana (Procedimientos). Octubre 2020.
2. NIOSH alert: preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for

- Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>
3. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2010 DHHS (NIOSH) Publication No. 2010-167 (September 2010). [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2010-167/pdfs/2010-167.pdf?id=10.26616/NIOSH PUB2010167>
 4. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2012 DHHS (NIOSH) Publication No. 2012-150 (June 2012). [Consulta 1 marzo 2023].
 5. NIOSH 2014 List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2014. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138.pdf>
 6. Proposed Additions to the NIOSH 2016 Hazardous Drugs List. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233a/pdfs/proposed-additions-to-the-niosh-2016-hazardous-drugs-list-05-11-2015.pdf>
 7. Alonso JM, Cercós AC, González-Haba E, Gomis P, Pernia S, Piñeiro G. Formación de formadores de manipuladores en área estéril. Curso Precongreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Valladolid; 2014. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/index.php/cursos/curso-precongreso-2014>
 8. Draft NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2020; [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233c/pdfs/DRAFT-NIOSH-Hazardous-Drugs-List-2020.pdf>
 9. Documento Técnico 87.1:16 Medicamentos Peligrosos: Medidas de prevención para su preparación y administración” del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSST). 2016. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://www.insst.es/documents/94886/96076/medicamentos+peligrosos.pdf/480686aa-48fc-4b7b-b543-67fe0b32b1cc?t=1527163426908>
 10. Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de prevención de Riesgos Laborales. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/1995/11/08/31/con>
 11. Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/1997/05/12/665/con>
 12. Real Decreto 598/2015, de 3 de julio, por el que se modifican el Real Decreto 39/1997, de 17 de enero, por el que se aprueba el Reglamento de los servicios de prevención; el Real Decreto 485/1997, de 14 de abril, sobre disposiciones mínimas en materia de señalización de seguridad y salud en el trabajo; el Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo y el Real Decreto 374/2001, de 6 de abril, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2015/07/03/598>
 13. Guía de buenas prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos. Asociación Madrileña de Medicina del Trabajo en el Ámbito Sanitario (AMMTAS). Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid. 2014. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=26/03/2014-199edf956b>

14. Protocolo de Vigilancia Sanitaria Específica para los trabajadores expuestos a Agentes Citostáticos. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Noviembre 2003. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en:
<https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/Agentescitostaticos.pdf>
15. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene del Trabajo. NTP 1.051: Exposición laboral a compuestos citostáticos: sistemas seguros para su preparación. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en:
<https://www.insst.es/documents/94886/331130/ntp-1051w.pdf/322be11a-88e8-4eac-9f68-6828f75031e3>
16. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene del Trabajo. NTP 740: Exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en:
https://www.insst.es/documents/94886/327446/ntp_740.pdf/74958b24-1471-4b6c-b8c0-13f34c831a18
17. Ley 22/2011, de 28 de julio, de residuos y suelos contaminados. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2011/BOE-A-2011-13046-consolidado.pdf>
18. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia. Subdirección General de Calidad de medicamentos y productos sanitarios. Junio 2014. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>
19. Real decreto 773/1997, de 30 de mayo, sobre disposiciones mínimas de seguridad y salud relativas a la utilización por los trabajadores de equipos de protección individual. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/1997/BOE-A-1997-12735-consolidado.pdf>
20. VV.AA. (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Monografía de Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria: Medicamentos Peligrosos (nº6). Barcelona: Bayer Hispania S.L, 2016.
21. Recomendaciones para la preparación de medicamentos peligrosos: elaboración, manipulación y reacondicionamiento. Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Servicio Madrileño de Salud. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: https://saludanv.salud.madrid.org/farmacia/MedicamentosPeligrosos/DOCUMENTO%20PREPARACI%C3%93N%20MEDICAMENTOS%20PELIGROSOS%20DEFINITIVOv2_logo.pdf
22. USP. U.S.: Pharmacopeial Convention. General Chapter <800> Hazardous Drugs. Hazardous Drugs: Handling in Healthcare Settings. 2017. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/ES/rb/c800-RB-m7808-spanish.pdf
23. Alonso Herremos JM, Cercós Lletí AC. Manipulación de medicamentos peligrosos no estériles. Boletín informativo grupo de trabajo de Farmacotecnia de la SEFH. Volumen 8. Nº 1. 2018.
24. Safe Handling of Hazardous Chemotherapy Drugs in Limited-Resource Settings. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/safe-handling-chemotherapy-drugs.pdf>
25. Pamela Ochoa, Pharm.D, Jose Vega Pharm.D. Sterile Compounding of Hazardous Drugs Session I. Sterile Compounding Resources. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: https://utpharmacyce.learningexpressce.com/assets/ClientID_143/EventAssets/SessionAssets/ochoaapart1.pdf

26. Best Practice Handling Hazardous Drugs Tablets, Capsules, Oral Solutions, Topicals. United States Pharmacopeia Chapter: USP <800>: Hazardous Drugs—Handling in Healthcare Settings .[Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en:
https://cdn.ymaws.com/www.upha.com/resource/resmgr/annual_2018/AC18_Hazardous_Drugs_Handout.pdf
27. García Alcántara BG, Perelló Alomar C, Moreno Centeno E, Modamio P, Mariño E, Delgado Sánchez O. Impacto de las nuevas recomendaciones de manipulación de medicamentos peligrosos en un servicio de farmacia. *Farm Hosp.* 2017; 41(2):257-269.
28. Fuentes Irigoyen R., Tornero Torres O., Tejada González P. Peligros para la salud de las materias primas y medidas de protección ante la exposición laboral en la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales. *Rev. OFIL* 2018, 28; 1:62-76.
29. Diario Oficial de la Unión Europea. Reglamento (CE) Nº 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 2008 sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas.
30. Cercós Lletí AC, Campillos Alonso P, Pérez Labaña F, Gimeno Díaz ML, Sánchez González JL, Ventura Cerdá JM, Ordovás Baines JP, Climente Martí M. Diseño, desarrollo e implementación de una máquina reenvasadora autónoma para medicamentos peligrosos no estériles. 63 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Palma de Mallorca. 2018.
31. Alonso Pérez L, Gomis Muñoz P, Ferrari Piquero JM. Dispersión de comprimidos de medicamentos peligrosos como forma segura de administración en unidades de hospitalización. *Rev. OFIL* 2018; 28:23-27.
32. Flox Benítez MP. Manipulación de medicamentos peligrosos no estériles. Boletín informativo grupo de trabajo de Farmacotecnia de la SEFH. Volumen 9. Nº 1. 2019.



farmacotecnia

Grupo de trabajo Farmacotecnia de la sefh

16

**ACONDICIONAMIENTO
Y REENVASADO
DE MEDICAMENTOS**



Beatriz Ramos Martínez

Hospital Universitario de la Princesa. Madrid



- 1 INTRODUCCIÓN

- 2 REQUERIMIENTOS GENERALES DEL MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO
 - 2.1 Requisitos del material de acondicionamiento primario
 - 2.2 Recepción, custodia y registro del material de acondicionamiento
 - 2.3 Requisitos del etiquetado
 - 2.4 Requisitos del prospecto

- 3 MATERIALES DEL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
 - 3.1 Vidrio
 - 3.2 Plásticos
 - 3.3 Elastómeros
 - 3.4 Aluminio
 - 3.5 Complejos

- 4 ASPECTOS PRÁCTICOS EN LA SELECCIÓN DEL ENVASE DE ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO ÓPTIMO
 - 4.1 Aspectos relacionados con la forma farmacéutica y sus características fisicoquímicas
 - 4.2 Aspectos relacionados con la compatibilidad del material de acondicionamiento
 - 4.3 Aspectos relacionados con la administración y utilización de la fórmula magistral

- 5 ASPECTOS PRÁCTICOS EN LA SELECCIÓN DEL SISTEMA DE CIERRE

- 6 REENVASADO DE MEDICAMENTOS
 - 6.1 Tipos de reenvasado
 - 6.2 Recomendaciones y control de calidad del reenvasado de medicamentos
 - 6.3 Requisitos del reenvasado de medicamentos en dosis unitarias
 - 6.4 Estabilidad de los medicamentos reenvasados en dosis unitarias
 - 6.5 Riesgos para la salud en el reenvasado: medicamentos biopeligrosos

- 7 RESUMEN

- 8 BIBLIOGRAFÍA

○ ○ ○ ○

1 INTRODUCCIÓN

El acondicionamiento de medicamentos, y más concretamente en el caso de la farmacotecnia, de las fórmulas magistrales y los preparados oficinales elaborados en el servicio de farmacia, así como de las preparaciones extemporáneas, es la fase final de la elaboración de medicamentos y, como tal, no está exenta de riesgos en la calidad de los medicamentos elaborados.

El Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales, en su capítulo V, determina que el material de acondicionamiento utilizado será el adecuado, en función de la naturaleza, forma farmacéutica y estabilidad de la fórmula magistral o preparado oficial, para garantizar su correcta conservación hasta la fecha de caducidad (1). Además, debe proporcionar una presentación aceptable que contribuya a mejorar el aspecto final del medicamento y conferirle características adecuadas de identificación e información para prevenir la aparición de errores de medicación (2).

La selección del material y el tipo de acondicionamiento primario idóneos para una fórmula magistral o preparado oficial es una tarea compleja en la que han de tenerse en cuenta numerosos aspectos relacionados con la naturaleza de la fórmula magistral, su utilización, su vía de administración y la seguridad en su administración (2-3).

Mención especial merece también el reenvasado de medicamentos de fabricación industrial en los servicios de farmacia para adaptarlos a la dispensación en forma de dosis unitarias. Dicha actividad debe ser realizada en el servicio de farmacia bajo la supervisión de un farmacéutico que garantice la trazabilidad y la calidad de dicho proceso, así como su desarrollo de forma segura por parte del técnico de farmacia (4).

A lo largo del presente capítulo se hará una breve revisión de todos estos aspectos con el fin de proporcionar una base sólida sobre la que pueda apoyarse cualquier farmacéutico a la hora de seleccionar un material de acondicionamiento determinado o supervisar la actividad de reenvasado.

2 REQUERIMIENTOS GENERALES DEL MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO

Las funciones del acondicionamiento en un medicamento, de un modo muy general y tal y como ya se ha mencionado anteriormente, se centran en proveer protección frente a factores externos, proporcionar una presentación aceptable que contribuya a mejorar el aspecto final del medicamento y conferirle adecuadas características de identificación e información (2).

La protección es, desde el punto de vista galénico, el factor crítico más relevante, puesto que incide directamente en la estabilidad del medicamento y su aspecto y apariencia. Dicha protección debe ser mecánica (frente a golpes, caídas, abrasión o cambios de presión atmosférica), ambiental (frente a la humedad, temperatura, luz y gases atmosféricos), biológica (frente a animales y microorganismos), química (frente a reacciones degradativas) y pasiva (frente a manipulaciones malintencionadas y apertura por parte de los niños) (2).

Otra de las funciones del material de acondicionamiento consiste en presentar, de un modo normalizado, toda aquella información necesaria para conocer el medicamento, proporcionando

información sobre sus aspectos farmacológicos, toxicológicos, etc, con el fin de garantizar una administración segura y evitar la aparición de errores de medicación. Toda esta información debe ir recogida en el etiquetado del acondicionamiento primario, en el prospecto y en el acondicionamiento secundario (2-3).

A grandes rasgos, se distinguen dos tipos de acondicionamiento de medicamentos, que tal y como son definidos en el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, son los siguientes (2-3):

- **Acondicionamiento primario:** El envase o cualquier otra forma de acondicionamiento que se encuentre en contacto directo con el medicamento. Involucra también al etiquetado del medicamento.
- **Acondicionamiento secundario:** El embalaje en el que se encuentra el acondicionamiento primario. Involucra también al prospecto.

En el caso de las fórmulas magistrales y preparados oficinales elaborados en los servicios de farmacia hospitalaria, el acondicionamiento secundario tiene una importancia menor al no ser apenas utilizado, a excepción del prospecto, que sí es entregado junto con la fórmula magistral al paciente o personal sanitario encargado de la administración junto con la información transmitida de forma verbal. Por este motivo, a continuación se exponen los requerimientos del material de acondicionamiento primario, el etiquetado y el prospecto únicamente.

2.1 REQUISITOS DEL MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

En el Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales, se definen los requisitos de control de calidad del material de acondicionamiento primario en su adquisición.

Todo el material de acondicionamiento primario debe cumplir con las especificaciones de la Real Farmacopea Española (RFE) (1). En el caso de que no sea así, se aceptará el cumplimiento con las especificaciones de la Farmacopea Europea u otra farmacopea de reconocido prestigio.

De acuerdo a lo establecido en el Real Decreto 175/2001, la adquisición, custodia, almacenamiento, control y registro del material de acondicionamiento se regirá por los mismos principios establecidos que para las materias primas destinadas a la formulación magistral (1).

2.2 RECEPCIÓN, CUSTODIA Y REGISTRO DEL MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO

Recepción del material de acondicionamiento:

En la recepción del material de acondicionamiento se debe verificar la integridad y el aspecto de los envases, así como certificar la calidad del mismo mediante los boletines analíticos suministrados por el proveedor, debidamente firmados por el Director Técnico Farmacéutico (1). En aquellos casos en los que se adquieran etiquetados directamente del proveedor (como puede ser en el caso de tubos destinados al acondicionamiento de cremas, frascos de colirios, jeringas precargadas, etc) se verificará también que dicho etiquetado es correcto e indeleble y que no presenta borrones ni manchas que dificulten su lectura ni la identificación del preparado al que están destinados (2). Para ello se recomienda disponer de personal debidamente formado en el área de farmacotecnia en la recepción de dicho material.

Una vez realizado dicho control visual, se procederá entonces a comprobar mediante su boletín analítico que cumple con las especificaciones de la RFE o, en su defecto, la Farmacopea Europea (1).

En la Tabla 1 se muestran algunos ejemplos de los principales defectos que pueden presentarse en el material de acondicionamiento de forma más frecuente y que no deben pasar desapercibidos en el momento de su recepción (2).

Tabla 1. Ejemplos de diferentes defectos que puede presentar el material de acondicionamiento (2)

Cápsulas de aluminio	<ul style="list-style-type: none"> Contaminación intensa 	<ul style="list-style-type: none"> Brillo excesivo Marcas ilegibles Partículas extrañas 	<ul style="list-style-type: none"> Contaminación leve no adherente Variaciones del color
Tubos de aluminio	<ul style="list-style-type: none"> Capacidad inferior a lo especificado Material incorrecto Modelo incorrecto Poros Tapones rotos Texto incorrecto o ilegible 	<ul style="list-style-type: none"> Capacidad incorrecta Color erróneo Doble impresión Suciedad interior 	<ul style="list-style-type: none"> Manchas pequeñas Tapones sucios Texto borroso
Vidrio	<ul style="list-style-type: none"> Fisuras Roturas 	<ul style="list-style-type: none"> Dimensiones o capacidad fuera del límite de las especificaciones Falta de espesor 	<ul style="list-style-type: none"> Paredes ligeramente inclinadas
Frascos y tubos de plástico	<ul style="list-style-type: none"> Agujeros o poros grandes Capacidad inferior a lo especificado Material incorrecto Modelo incorrecto Tapones rotos Texto incorrecto o ilegible 	<ul style="list-style-type: none"> Acabado irregular Capacidad incorrecta Color erróneo Doble texto Impresión defectuosa Paredes hundidas o abolladas Suciedad o grasa 	<ul style="list-style-type: none"> Manchas pequeñas Suciedad leve Tapones sucios
Láminas de cloruro de polivinilo (PVC) o cloruro de polivinilideno (PVDC)	<ul style="list-style-type: none"> Dimensiones incorrectas de la bobina Poros o grietas Producto equivocado Rugosidades Suciedad o manchas 	<ul style="list-style-type: none"> Impresión defectuosa Núcleo suelto o flojo Texto incorrecto Tonalidad 	<ul style="list-style-type: none"> Rebabas de los bordes de las láminas

No obstante, teniendo en cuenta que sería conveniente verificar por parte del farmacéutico elaborador la idoneidad del material de acondicionamiento primario recibido y que en este caso la realización de pruebas analíticas de verificación con tal fin no resulta viable, se recomienda la adquisición de dicho material a proveedores con certificación ISO 15378 (5).

La norma ISO 15378 identifica los principios de las Normas de Correcta Fabricación (NCF) y especifica los requisitos para un sistema de gestión de la calidad aplicable a los materiales de acondicionamiento primario (vidrio, plástico, caucho, aluminio, etc) para los medicamentos. La realización de los principios de las NCF en la producción y control de los materiales de acondicionamiento primario dentro de las organizaciones es de gran importancia para la seguridad de un paciente que usa el medicamento, debido al contacto directo de los materiales con el producto (5). Esta norma ISO es actualmente de obligado cumplimiento, por lo que la adquisición del material de acondicionamiento a proveedores certificados no es una tarea difícil en la actualidad.

Custodia del material de acondicionamiento:

Una vez recepcionado, y antes de proceder a su evaluación, es importante disponer de una zona habilitada dentro del servicio de farmacia para su almacenamiento provisional hasta proceder a su aceptación o rechazo bajo la etiqueta de “material en cuarentena”. Dicha zona tiene que estar debidamente separada de la zona de almacenamiento del material de acondicionamiento aceptado y rechazado y debe respetar las condiciones de conservación recomendadas por los fabricantes de dicho material (1). Como norma general, se recomienda el almacenamiento en condiciones frescas y secas, sobre todo en el caso de los envases de plástico, que son más sensibles a las altas temperaturas y a la humedad que los envases de vidrio, y que dichos almacenes estén libres de insectos y roedores (1-3).

Una vez inspeccionado el buen estado del material de acondicionamiento y comprobado el cumplimiento de las especificaciones, se procederá a su aceptación y será colocado en el espacio habilitado dentro del servicio de farmacia para tal fin respetando las condiciones de conservación mencionadas anteriormente. En el caso de que el material de acondicionamiento presente defectos primarios visualmente apreciables o no cumpla con las especificaciones, éste deberá ser almacenado en un lugar diferente al del material de acondicionamiento aceptado y en cuarentena hasta su posterior devolución al proveedor o destrucción (1).

En el caso del material de acondicionamiento que ya haya superado la fecha de caducidad proporcionada por el fabricante, se haya visto deteriorado a lo largo de su proceso de almacenamiento o del material impreso que haya quedado obsoleto, se deberá proceder a su destrucción dejando dicha actividad debidamente registrada (1,2).

Registro del material de acondicionamiento:

Todo el material de acondicionamiento primario deberá disponer de un registro que contenga, como mínimo, los datos siguientes (1):

- a. Número de registro interno.
- b. Identificación del producto.
- c. Proveedor.
- d. Número de lote.
- e. Fecha de recepción.
- f. Cantidad y número de envases.
- g. Fecha de caducidad, si procede.
- h. Condiciones de conservación, si procede.
- i. Decisión de aceptación o rechazo, fechada y firmada por el farmacéutico.

Dicho registro debe abrirse en el momento de la recepción de un nuevo material de acondicionamiento y ser actualizado con cada recepción de ese mismo material con el fin de garantizar su trazabilidad de cara al control de calidad de las fórmulas magistrales elaboradas con el mismo. Se recomienda, como ya se comentará más adelante, registrar las fórmulas magistrales para las que dicho material de acondicionamiento está destinado para un mejor control (1).

2.3 REQUISITOS DEL ETIQUETADO

De acuerdo a lo establecido en el Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales, las etiquetas de los envases de fórmulas magistrales y preparados oficinales se ajustarán a los modelos establecidos en el Formulario Nacional, estarán expresados en caracteres fácilmente legibles, claramente comprensibles e indelebles y contendrán los siguientes datos en el acondicionamiento primario (1-3):

- a. Denominación del preparado oficial o, en su caso, de la fórmula magistral tipificada, que deberá coincidir con la establecida en el Formulario Nacional.
- b. Composición cualitativa y cuantitativa completa, al menos, de los principios activos y de los excipientes de declaración obligatoria.
- c. Forma farmacéutica, vía de administración y cantidad dispensada.
- d. Número de registro en el Libro Recetario o soporte que lo sustituya, de acuerdo con la legislación vigente.
- e. Número de lote, en el caso de preparados oficinales.
- f. Fecha de elaboración y plazo de validez o fecha de caducidad.
- g. Condiciones de conservación, si procede.
- h. Nombre y número de colegiado del facultativo-prescriptor, para las preparaciones que precisen receta.
- i. Nombre del paciente en el caso de las fórmulas magistrales.
- j. Oficina de farmacia o servicio farmacéutico dispensador: nombre, dirección y número de teléfono.
- k. Advertencia: “manténgase fuera del alcance y de la vista de los niños”.

En el caso de que la dimensión del envase no permita la inclusión en su etiqueta de todos los datos anteriores, figurarán, como mínimo, los siguientes (1-3):

- a. Denominación del preparado oficial o, en su caso, de la fórmula magistral tipificada, que deberá coincidir con la establecida en el Formulario Nacional.
- b. Composición cualitativa y cuantitativa completa, al menos, de los principios activos y de los excipientes de declaración obligatoria.
- c. Vía de administración, si puede existir confusión.
- d. En el caso de fórmulas magistrales, número de registro del Libro Recetario o del soporte que lo sustituya de conformidad con la legislación vigente.
- e. Número de lote, en caso de preparados oficinales.
- f. Fecha de elaboración y plazo de validez o fecha de caducidad.
- g. Identificación del servicio de farmacia.

El resto de los datos que no se hayan podido incluir en el etiquetado se entregarán junto con la información escrita o prospecto dirigido al paciente que deberá acompañar a la dispensación de la fórmula magistral o preparado oficial (1-3).

En el caso de las preparaciones extemporáneas de elaboración centralizada en el servicio de farmacia, como son los preparados de quimioterapia intravenosa, las soluciones de anticuerpos monoclonales, los preparados de terapia celular y otras mezclas parenterales, se recomienda que la etiqueta de dichas preparaciones contenga la siguiente información (6):

- Nombre, número de historia y ubicación del paciente.
- Nombre de la preparación y forma farmacéutica.
- Materiales de partida (medicamentos y materias primas de declaración obligatoria).
- Dosis expresada como cantidad total del principio activo y/o concentración de la solución.
- Vía de administración.
- Modo de administración, velocidad y duración de la administración, cuando proceda.
- Volumen final, cuando proceda.
- Fecha y hora de preparación.
- Fecha máxima de utilización.
- Modo de conservación y precauciones de la manipulación.

Además, dependiendo del área de hospitalización a la que vaya destinada dicha preparación extemporánea y del tipo de medicamento del que se trate, es importante disponer de protocolos de etiquetado distintivo (por colores, fundamentalmente) de dichas preparaciones para evitar errores de administración de medicación y garantizar la seguridad también del personal sanitario que se encargue de su administración y la posterior destrucción del material de acondicionamiento (7). Por ejemplo, en el protocolo interno del Hospital Universitario de la Princesa de Madrid se ha establecido que todos los medicamentos antineoplásicos elaborados en el servicio de farmacia sean etiquetados con etiquetas de fondo color naranja (8). En el caso de las vías de administración, es también muy habitual disponer de etiquetas identificativas de cada vía con diferente color (8).

Tabla 2. Ejemplos de sistemas distintivos de color de fondo de las etiquetas de las fórmulas magistrales / preparados oficinales / preparaciones extemporáneas en función de la vía de administración (8)

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	LEYENDA	COLOR DE FONDO DE LA ETIQUETA
Intravenosa central	intraVENOSA CENTRAL	Azul marino
Intravenosa periférica	intraVENOSA PERIFÉRICA	Azul cielo
Subcutánea	SUBCUTÁNEA	Naranja claro
Intramuscular	INTRAMUSCULAR	Verde claro
Epidural	EPIDURAL	Amarillo
Intratecal (espinal)	intraTECAL/intraDURAL	Amarillo
Inhalatoria	INHALATORIA	Gris
Intraarterial	intraARTERIAL	Rojo
Oral / enteral	ORAL/ENTERAL	Morado / violeta
Otras	La que proceda	Blanco

Es importante también que las etiquetas sean colocadas en el envase de acondicionamiento primario sin ocultar otro tipo de marcadores útiles para su administración ni dificultar su apertura, adaptando su tamaño siempre al tamaño del envase. Por ejemplo, en el caso de las jeringas, la etiqueta se debe colocar con su eje largo alineado con el eje de la jeringa, sin que impida leer las líneas de graduación. En el caso de las bolsas para perfusión, la etiqueta se debe colocar en el lado de la bolsa que no contenga líneas de graduación ni de composición. En el caso de los tarros y frascos, no debe franquear su apertura (2,3,8).

En algunos servicios de farmacia se está implantando el sistema de identificación de medicamentos a través de códigos de barras y códigos bidimensionales como QR, BIDI y Datamatrix. Lo más habitual actualmente es que este tipo de códigos estén incorporados a la etiqueta del medicamento de las preparaciones de medicamentos citostáticos, pero en el caso de que se incorporen a las fórmulas magistrales es importante también verificar que no presenten defectos de impresión y no sean indelebles, así como que a través del lector de códigos se corresponda la información incluida en el programa informático de gestión con la información real de la fórmula magistral. (1,2)

2.4 REQUISITOS DEL PROSPECTO

Según el Real Decreto 1345/2007, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, se define como prospecto a la información escrita dirigida al consumidor o usuario que acompaña al medicamento. Debe estar redactado en términos claros y comprensibles para el paciente y está permitida la inclusión en el mismo de motivos gráficos que complementen la información escrita (2,3).

En el Real Decreto 175/2001, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales, se determina que la información contenida en el prospecto de cada fórmula magistral o preparado oficial debe ser conforme al contenido de las monografías del Formulario Nacional (1). No obstante, teniendo en cuenta que en el Formulario Nacional solo se recopilan las fórmulas magistrales tipificadas y los preparados oficinales, y que en la farmacotecnia hospitalaria es habitual la formulación de medicamentos no tipificados para tratar múltiples patologías, como puede ser el caso de las enfermedades raras o del cáncer en la infancia, se recomienda seguir las siguientes recomendaciones en cuanto a la información requerida, tal y como se establece en el Real Decreto 1345/2007 para los medicamentos de fabricación industrial, y que es la siguiente (2,3):

- Identificación del medicamento:
 - Denominación de la fórmula magistral, seguida de la Denominación Oficial Española, la Denominación Común Internacional o, en su defecto, su denominación común o científica cuando la fórmula magistral no contenga más que un único principio activo. En el caso de existir varias formas farmacéuticas y/o varias dosificaciones de la misma fórmula magistral, en la denominación de ésta deberá figurar la forma farmacéutica y/o la dosificación o, en caso necesario, la indicación “lactantes”, “niños” o “adultos”.
 - Composición cualitativa completa, tanto de principios activos como de excipientes, así como la composición cuantitativa en principios activos y excipientes que tengan acción o efectos conocidos. Se deben utilizar, como en los casos anteriores, las de-

nominaciones Oficial Española o Común Internacional o, en su defecto, su denominación común o científica.

- Forma farmacéutica y contenido en peso, volumen o unidades de toma.
- Categoría farmacoterapéutica o tipo de actividad, en términos fácilmente comprensibles por el consumidor.
- Datos identificativos del servicio de farmacia con número de teléfono de contacto.
- Indicaciones terapéuticas.
- Información necesaria previa a la toma del medicamento:
 - Contraindicaciones.
 - Precauciones de empleo.
 - Interacciones medicamentosas o de cualquier otro tipo (alcohol, alimentos, tabaco) que puedan afectar a la acción del medicamento.
 - Advertencias especiales a ciertos usuarios, como niños, mujeres embarazadas o en período de lactancia, ancianos, deportistas o personas con ciertas patologías específicas.
 - Posibles efectos del medicamento sobre la capacidad de conducir un vehículo o manejar determinada maquinaria.
 - Excipientes que posean acción o efectos conocidos, cuyo conocimiento sea importante para una utilización más racional del medicamento.
- Instrucciones necesarias para conseguir una buena utilización del medicamento:
 - Posología.
 - Forma y, si fuera necesario, vía de administración.
 - Frecuencia de administración, precisando en los casos necesarios el momento en el que se pueda o deba administrar el medicamento.
 - Duración del tratamiento, cuando tenga que ser limitada.
 - Medidas que se deben tomar en caso de sobredosis.
 - Actitud que ha de adoptarse en caso de haber omitido la administración de una o varias dosis.
 - Indicación, si es necesario, del riesgo de síndrome de abstinencia.
 - Instrucciones, si es necesario, para la correcta preparación extemporánea del medicamento.
- Descripción de las reacciones adversas que puedan observarse durante el uso normal de la fórmula magistral y, en su caso, las medidas que deben adoptarse. Asimismo, se tiene que indicar expresamente al paciente que debe comunicar a su médico o farmacéutico cualquier reacción adversa no descrita en el prospecto.
- Aspectos referentes a la conservación y fecha de caducidad:
 - Advertencia de no sobrepasar dicha fecha.

- Condiciones especiales de conservación, si procede.
- En ciertos casos, advertencia con respecto a signos visibles de deterioro.
- En el caso de preparaciones extemporáneas multidosis, se deben indicar las condiciones de conservación del preparado reconstituido, así como su plazo de validez, ya sea a temperatura ambiente o en frigorífico.
- Fecha de la última revisión del prospecto.
- En último lugar, al final del texto, en párrafo aparte, deberá figurar la frase: “Los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños”.

3 MATERIALES DEL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Los materiales de los que estén fabricados los envases de acondicionamiento primario van a ser los principales determinantes de que sean seleccionados para acondicionar una fórmula magistral o preparado oficial, pues van a ser los principales condicionantes de la estabilidad final de la fórmula. Además, ciertas propiedades inherentes a los mismos pueden aprovecharse para facilitar la administración o utilización de dicha fórmula magistral, como puede ocurrir, por ejemplo, en el caso de los colirios y fórmulas de administración por vía tópica (cremas, pomadas, geles, etc), en los que se buscara un material de acondicionamiento flexible que permita la administración/extracción mediante la aplicación de presión sobre el envase, siendo este otro motivo importante a la hora de seleccionar el material de acondicionamiento más adecuado (2,3,9).

A continuación se realiza una breve revisión de los diferentes materiales disponibles y sus principales características.

3.1 VIDRIO

El vidrio es un material no cristalino cuyos componentes están dispuestos formando una estructura reticular derivada de la unión del oxígeno con silicio y boro o de sílice con sodio y calcio. Presenta innumerables ventajas por las cuales se considera un interesante material de acondicionamiento, como que es impermeable a líquidos y gases, prácticamente inatacable por agentes físicos, químicos y biológicos, es duradero en el tiempo sin alterarse y es resistente a la humedad y a la temperatura (2,3,9). Raramente presenta fenómenos de adsorción de fármacos y, dependiendo de su calidad, prácticamente no cede sustancias que puedan producir interacciones con los fármacos o los excipientes. Su gran inconveniente, no obstante, es su extremada fragilidad, así como su alto coste(2,9,10).

En cuanto a composición se distinguen dos tipos de vidrio:

- **Vidrio neutro:** Se trata de un vidrio borosilicatado que contiene cantidades importantes de piroborato de sodio, óxidos de aluminio o alcalinotérreos. Debido a su composición, tiene una alta resistencia a los cambios térmicos y una alta resistencia hidrolítica.
- **Vidrio sódico-cálcico o alcalino:** Se trata de un vidrio de sílice que contiene óxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, principalmente óxido de sodio y óxido de calcio, respectivamente. Debido a su composición, este tipo de vidrio posee moderada resistencia hidrolítica.

No obstante, desde el punto de vista de la farmacotecnia, la resistencia hidrolítica es el factor determinante de su selección como material de acondicionamiento, la cual se determina valorando la alcalinidad que el vidrio cede al medio, utilizando como tal agua recientemente destilada. Actualmente se distinguen cuatro tipos de vidrio en base a su resistencia hidrolítica (2,9):

- **Vidrio tipo I:** Es el vidrio neutro en el que las sustancias alcalinas se han eliminado utilizando óxido bórico. Presenta una temperatura de fusión muy elevada (1750°C) y el intervalo de temperatura en el que se puede trabajar con él es sumamente estrecho. Presenta un alto coste y su utilización se restringe actualmente por ello al acondicionamiento de sangre y hemoderivados.
- **Vidrio tipo II:** Se obtiene tras someter la superficie del vidrio tipo III a un tratamiento en caliente con dióxido de azufre, sulfato amónico o cloruro amónico. Así se neutralizan parte de los radicales básicos presentes en la superficie del material. Este proceso deja la superficie con un aspecto nebuloso, debido principalmente a la presencia de sulfato sódico, por lo que se hace necesario lavar el vidrio antes de su utilización. Se considera apropiado para el acondicionamiento de preparaciones parenterales acuosas neutras o ácidas.
- **Vidrio tipo III:** Es un vidrio alcalino o tratado con hidróxido sódico, constituyendo el material más ampliamente utilizado en las situaciones en las que la extracción de los iones metálicos alcalinos no constituye un factor crítico para el preparado farmacéutico. Se considera apropiado para el acondicionamiento de preparaciones parenterales no acuosas, polvos para uso parenteral y preparaciones no parenterales.
- **Vidrio tipo IV o NP:** Es un vidrio alcalino de baja resistencia hidrolítica. Se considera apropiado para las preparaciones sólidas, líquidas o semisólidas que no están destinadas a la administración parenteral (como soluciones/suspensiones orales, jarabes, cremas, geles, etc).

Existen en el mercado vidrios coloreados cuya misión es la de almacenar en su interior productos sensibles a la acción de la luz, como es el caso del vidrio topacio, empleado, entre otras aplicaciones, para el acondicionamiento de jarabes. Dicho color es adquirido mediante la adición de diferentes óxidos y sales metálicas al vidrio durante la formación de su estructura reticular, destacando el óxido y nitrato de plata (topacio amarillo) y el sulfuro de carbono (topacio negro) (2,11).

3.2 PLÁSTICOS

Se trata de materiales compuestos principalmente por una o varias sustancias poliméricas de elevado peso molecular. Presentan como ventajas su poca fragilidad (resistentes a golpes y choques), su poco peso y menor coste respecto al vidrio, que son muy fáciles de transformar y que pueden dar lugar a envases de muchas consistencias (de muy flexibles a muy rígidos). Por estos motivos son muy ampliamente utilizados en los materiales de acondicionamiento primario, tanto en frascos y tubos como en tapones, así como en jeringas y bolsas de perfusión. En contrapartida, presentan como inconvenientes una mayor permeabilidad a gases y a vapores que aumenta con la temperatura, que son atacables por agentes físicos, químicos y biológicos, que pueden alterar su estabilidad física y química a lo largo del tiempo y no suelen resistir altas temperaturas. Además, presentan con frecuencia fenómenos de adsorción y absorción de fármacos y excipientes que pueden limitar la estabilidad de las fórmulas magistrales y preparados

oficinales, así como de cesión de sustancias (2, 3,9). Es por ello por lo que se considera preciso conocer los diferentes componentes que forman parte de un envase de plástico para poder seleccionar el acondicionamiento primario más óptimo para nuestra fórmula magistral. Estos componentes pueden clasificarse en cuatro categorías (2):

- **Polímero** (componente mayoritario y principal): polímeros acrílicos, nylon, poliolefinas, poliestireno, plásticos de vinilo, etc.
- **Residuos** (asociados con el proceso de polimerización y derivados del mismo, como algunos monómeros y disolventes).
- **Aditivos** (sustancias añadidas al polímero base para modificar el plástico en alguna de sus características específicas): lubricantes, estabilizantes, plastificantes, antiestáticos, reforzadores mecánicos.
- **Agentes catalíticos, aceleradores y amplificadores.**

Todos estos componentes son susceptibles de ceder sustancias a la fórmula magistral o preparado oficial que se acondiciona. No obstante, por ser los componentes mayoritarios, se suelen evaluar en el momento de seleccionar un determinado envase de plástico para acondicionar un medicamento los polímeros que lo componen. A grandes rasgos, dichos polímeros se clasifican en polímeros termoplásticos o termoendurecidos (2,9).

Polímeros termoplásticos:

1. **Polímeros acrílicos: Polimetacrilatos, poliácridatos y copolímeros de acrilonitrilo**, siendo también habituales las **combinaciones de metacrilato y ésteres de acrilato y acrilonitrilo**. Destacan por sus excepcionales propiedades ópticas, su escasa absorción de agua, su buena resistividad eléctrica, su excelente resistencia a las condiciones ambientales y su baja tensión superficial. Como inconveniente destacar que presentan baja resistencia al calor.
2. **Nylon:** Designa, genéricamente, una clase de poliamidas que contienen, en sus estructuras poliméricas, grupos repetidos de amidas conectados con unidades de metileno. Presentan una elevada resistencia química a la mayoría de los disolventes y productos químicos (a excepción de soluciones concentradas de determinados ácidos minerales, compuestos fenólicos y oxidantes fuertes). Asimismo, forman películas transparentes de gran resistencia mecánica. Por todas estas razones, este tipo de material plástico es muy utilizado en el envasado para la fabricación de láminas de blíster.
3. **Polioléfinas:** Constituyen los polímeros más utilizados, dentro de los cuales destacan el polietileno y el polipropileno. Presentan buenas propiedades en cuanto a permeabilidad frente al oxígeno, absorción de agua, inercia frente a ácidos y bases, resistencia a los impactos y no tienen ni olor ni sabor.
 - El **polietileno de baja densidad o ramificado (PEBD/LEPD)** no contiene ningún tipo de aditivo y se suele utilizar para fabricar recipientes destinados a contener preparaciones parenterales y oftálmicas. Se caracteriza por ser flexible y porque no resiste la esterilización al autoclave ya que se ablanda a partir de 100°C. Por tanto, en el caso de que se deseen utilizar envases de este material para el acondicionamiento de preparados estériles, es importante llevar a cabo la preparación de los mismos en condiciones de estricta asepsia para asegurar de este modo una adecuada esterilización del producto final.

- El **polietileno de alta densidad (PEAD/HDPE)** es obtenido por polimerización del etileno a baja presión en presencia de catalizadores. Es más cristalino y presenta mayor resistencia al calor que el polietileno de baja densidad. Es prácticamente insoluble en agua, etanol, hexano y metanol, y soluble en hidrocarburos aromáticos a temperaturas elevadas. Resiste el autoclave y se suele utilizar para la elaboración de recipientes y cierres para preparados parenterales.
 - El **polipropileno (PP)** es un homopolímero del propileno o un copolímero de propileno que contiene hasta un 20% de etileno, o una mezcla de polipropileno con polietileno, cuya proporción puede ser de hasta un 20%. Es más ligero, rígido y termoestable que el polietileno, y presenta las mismas características de inercia química. Tiene prácticamente idénticas aplicaciones que el polietileno como material de envasado y puede ser esterilizado en autoclave.
4. **Poliestireno:** Es uno de los plásticos más antiguos, muy utilizado para la fabricación de envases y jeringas. Sus resistencias química y térmica no son demasiado elevadas, aunque en algunos envases están siendo mejoradas mediante el empleo de copolímeros que contienen **acrilonitrilo** y **butadieno**.
 5. **Derivados vinílicos:** Se trata de productos sumamente versátiles en cuanto a sus propiedades (blancos o duros, flexibles o rígidos, etc). Los derivados más conocidos son el **cloruro (PVC)** y el **acetato de vinilo**, que pueden ser empleados como homopolímeros entre sí o como copolímeros con otros derivados del vinilo o productos monoméricos. El material plástico de acondicionamiento más usado dentro de este grupo es el **copolímero de cloruro y acetato de vinilo (EVA)**. Las formulaciones derivadas de estos plásticos vinílicos contienen numerosos aditivos, a veces en proporción elevada, lo que puede originar algunos problemas de cesión a las fórmulas magistrales que en ellos se envasen. A pesar de ello, estos materiales son muy empleados para la elaboración de envases plásticos destinados a contener sangre humana, hemoderivados e inyectables de gran volumen.
 6. **Policarbonatos:** Se obtienen por la condensación de diversos polifenoles que confieren a la formulación una gran transparencia y una resistencia térmica y mecánica muy elevada. A su vez, exhiben una dureza similar a la de los metales.

Polímeros termoendurecidos: Destacan **los derivados del formaldehído**. Son los más utilizados para la fabricación de tapones de recipientes de vidrio o de plástico, así como en todos aquellos casos en los que haya que emplear envases en donde se requiera aplicar altas temperaturas para su esterilización.

Todos los envases de plástico disponen de pictogramas consistentes en tres flechas formando un triángulo en los que se detalla el tipo de agente polimérico del que están fabricados mediante siglas identificativas. Una página web útil para consultar la lista de las siglas para los plásticos es la siguiente: <https://www.professionalplastics.com/es/ACRONYMS.html>

Fig.1. Ejemplos de pictogramas de envases de plástico:



PET = PETE = polietileno ftalato-poliéster, HDPE = polietileno de alta densidad,
V = Vinilo, PVC = Cloruro de polivinilo

3.3 CIERRES ELASTOMÉRICOS

Utilizados como sistemas de cierre para garantizar el aislamiento microbiológico de una formulación, los elastómeros deben estar fabricados de un material que cumpla dos requisitos: por una parte, ser fácilmente perforables para permitir el paso de la aguja sin romper el tapón y originar pequeñas partículas de elastómero que irían a parar al contenedor del vial y, por otra, poseer unas condiciones óptimas de elasticidad que les permitan recuperar su forma primitiva, manteniendo el estado inicial de estanqueidad (2,9). Dependiendo del material del que estén fabricados van a presentar diferentes propiedades mecánicas y fisicoquímicas, tal y como se muestra en la tabla 3.

3.4 ALUMINIO

El aluminio es un metal maleable de baja densidad y escasa resistencia química, que se puede mejorar por la formación de una capa protectora de alúmina en su superficie o por la aplicación de una resina epoxi. Es, además, un material opaco, resistente a la luz y a los gases, que no se rompe ni arde ni se oxida. Asimismo, se alea fácilmente con otros metales. Por otra parte, desde un punto de vista ecológico, es un metal que se puede reciclar fácilmente y cuyas propiedades no se alteran tras un proceso de reciclado, por lo que se puede recuperar indefinidamente (2,9).

Su utilización en el material de acondicionamiento es muy amplia: forma parte de láminas de blísters, de tubos de acondicionamiento de cremas y pomadas y de cápsulas de cierre de viales o frascos, mayoritariamente (2,9).

3.5 COMPLEJOS

Los complejos son compuestos laminados mixtos formados por diferentes asociaciones: aluminio-polietileno, cloruro de polivinilo-aluminio-cloruro de polivinilo, poliéster-polietileno, aluminio-laca, etc. Son materiales muy utilizados en el acondicionamiento primario de comprimidos y supositorios a nivel industrial, ya que mediante el termosellado de las láminas se consigue un envase individual de óptimas características. En la farmacotecnia hospitalaria, presentan gran interés pues son utilizados en el reenvasado de medicamentos de administración oral en forma de dosis unitarias (2,4,9).

La mayor ventaja que poseen es que cada uno de los elementos individuales que compone la lámina aporta a la misma una cualidad beneficiosa que compensa las posibles deficiencias que presentan cuando se utilizan aisladamente. Así, los materiales plásticos aportan flexibilidad y la posibilidad de efectuar termosellado, mientras que el aluminio contribuye con su opacidad y buenas características mecánicas.

Tabla 3. Características de los elastómeros más utilizados en el acondicionamiento de productos farmacéuticos (2)

ELASTÓMERO	PROPIEDADES MECÁNICAS	PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS
CAUCHO NATURAL	<ul style="list-style-type: none"> Resistencia a la ruptura muy alta Alargamiento muy alto Resistencia a la propagación del corte alta Elasticidad alta 	<ul style="list-style-type: none"> Resistencia al calor baja Resistencia a la oxidación baja Resistencia a ácidos y bases baja Resistencia a los aceites baja Impermeabilidad al vapor y a los gases alta Se despolimeriza fácilmente
POLIISOPRENO	<ul style="list-style-type: none"> Resistencia a la ruptura alta Resistencia a la propagación del corte alta Elasticidad alta 	<ul style="list-style-type: none"> Resistencia al calor baja Resistencia a los aceites y a los disolventes muy baja Resistencia a la oxidación baja Resistencia a los ácidos y a las bases baja Impermeabilidad al vapor y a los gases alta
CAUCHO BUTILO	<ul style="list-style-type: none"> Resistencia a la ruptura baja Resistencia a la propagación del corte baja Elasticidad alta 	<ul style="list-style-type: none"> Resistencia al calor baja Resistencia a la oxidación alta Resistencia a los aceites baja Resistencia a los ácidos y a las bases alta Impermeabilidad al vapor y a los gases muy alta
BUTILOS HALOGENADOS	<ul style="list-style-type: none"> Resistencia a la ruptura baja Resistencia a la propagación del corte baja Elasticidad alta 	<ul style="list-style-type: none"> Resistencia al calor alta Resistencia a la oxidación alta Resistencia a los aceites baja Resistencia a los ácidos y a las bases alta Impermeabilidad al vapor y a los gases muy alta
CAUCHO DE ETILENPROPILENO	<ul style="list-style-type: none"> Resistencia a la ruptura alta Resistencia a la propagación del corte alta Elasticidad alta 	<ul style="list-style-type: none"> Resistencia al calor alta Resistencia a la oxidación muy alta Resistencia a los aceites baja Resistencia a los ácidos y a las bases muy alta Impermeabilidad al vapor y a los gases baja Olor característico

4

ASPECTOS PRÁCTICOS EN LA SELECCIÓN DEL ENVASE DE ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO ÓPTIMO

Tal y como ya se ha mencionado, la selección del envase de acondicionamiento óptimo para una fórmula magistral o preparado oficial, aparte de por el coste, va a venir determinada por el tipo de forma farmacéutica que se pretenda envasar, sus características fisicoquímicas y la compatibilidad de su composición con el material de acondicionamiento, la vía de administración y la utilización que tenga asignada dicha fórmula magistral (2).

4.1 ASPECTOS RELACIONADOS CON LA FORMA FARMACÉUTICA Y SUS CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS

El primer condicionante del acondicionamiento primario de una fórmula magistral va a ser su forma farmacéutica y el volumen total que ocupa (2,3,9):

- En las formas líquidas de administración oral tipo solución, suspensión o jarabe, el envase de acondicionamiento primario suelen ser frascos de capacidad variable (de entre 50 a 250 mL) fabricados tanto de plástico como de vidrio.
- En el caso de soluciones de desensibilización, en las que es habitual dispensar el tratamiento en forma de dosis unitaria, se pueden emplear jeringas de administración oral, cuyo material suele ser de plástico, o viales bebibles, en función del volumen que se desee administrar.

- En el caso de las cremas y pomadas, su acondicionamiento puede realizarse en tubos o tarros, dependiendo de la consistencia de la fórmula magistral fundamentalmente (para cremas muy espesas se preferirá el acondicionamiento en tarros para facilitar la posterior extracción y administración).
- En el caso de los colirios, su acondicionamiento es llevado a cabo en frascos de capacidad de hasta 10 mL, fabricados de plástico y flexibles, de modo que se pueda facilitar su administración mediante una ligera presión.
- En el caso de las cápsulas y comprimidos elaborados en el área de farmacotecnia, se recomienda que sean reenvasados en forma de dosis unitaria, tal y como se describe a lo largo del apartado 6 de este capítulo.
- En el caso de los preparados de administración parenteral, el envase de acondicionamiento primario va a depender fundamentalmente del volumen del mismo y de su vía de administración, y puede realizarse en bolsas para perfusión de capacidad variable (de 50 mL hasta 2000 mL), jeringas precargadas o viales (en el caso de que se preparen liofilizados para administración parenteral, se utilizarán viales de vidrio con resistencia hidrolítica mínima de tipo III).

En relación a las características fisicoquímicas de la fórmula que se pretende acondicionar, es importante tener en cuenta los siguientes aspectos de forma general (2):

- Para aquellos productos que requieran mayores exigencias de esterilidad o aislamiento, como es el caso de los preparados parenterales, el vidrio será el material de referencia por ser el más inerte y el que favorece que el producto se mantenga en todo momento en las mejores condiciones.
- Para aquellas fórmulas susceptibles al deterioro por la humedad de tipo físico (ablandamiento, endurecimiento, empeoramiento del aspecto) o químico (riesgo de efervescencia o hidrólisis), se recomendará utilizar envases de vidrio o aluminio que son totalmente impermeables y resistentes a la humedad. En el caso de que se quiera utilizar un envase de plástico, se dará prioridad a aquellos envases fabricados de polietileno frente a otros materiales, por ser los mejores aislantes frente a la humedad, aunque será importante en ese caso recomendar la conservación de la fórmula a bajas temperaturas, incluso en refrigeración en algunos casos.
- Para aquellas fórmulas que contengan componentes fotosensibles en su composición, se deben utilizar envases fabricados de materiales opacos o resistentes a las radiaciones UV, como el vidrio topacio o los plásticos opacos o coloreados.
- En el caso de fórmulas susceptibles a la degradación tanto por efecto del oxígeno atmosférico (puede favorecer la oxidación de ciertas sustancias) como del dióxido de carbono (puede dar lugar a cambios en el pH de las soluciones, pudiendo producir la precipitación de algún compuesto, así como inducir la formación de carbonatos insolubles) se consideran de elección los envases fabricados de vidrio o aluminio por ser impermeables a los mismos. Además, en lo que respecta a las fórmulas de administración tópica como cremas, geles y pomadas susceptibles de degradación por el oxígeno, su acondicionamiento en tubos de plástico, que se caracterizan por la capacidad de recuperar su forma original tras haber sido presionados, puede ser contraproducente porque la entrada de aire que se produce en el interior en dicho proceso puede afectar a su estabilidad, siendo

en este caso de elección los tubos de aluminio.

En la Tabla 4 se muestra una descripción de los diferentes tipos de envases disponibles para el acondicionamiento primario de fórmulas magistrales y preparados oficinales, junto con sus materiales más frecuentes.

Tabla 4. Descripción de envases de acondicionamiento primario y materiales más frecuentes (9)

TIPO DE ENVASE	DESCRIPCIÓN	MATERIALES MÁS FRECUENTES
BLÍSTER	Lámina con pequeños alveolos para el producto, sellada en la parte inferior para asegurar la inviolabilidad.	Material compuesto bicapa o tricapa: la lámina superior es de aluminio y plástico (PVC, PP, PET, acrilonitrilo polietilenclorado (AC), etc) y la inferior de aluminio.
LÁMINA SELLADA	Similar al blíster, está formada por dos láminas del mismo material cerradas por calor.	Metal: aluminio. Plástico: normalmente PVC.
FRASCO	Envase multidosis de volumen variable y paredes más o menos gruesas, con un cierre en su parte superior (tapones a rosca o presión, cuentagotas, etc).	Vidrio Plástico (PP, PVC y polietileno de alta densidad (PEAD), este último para productos fotosensibles). Tapones de plástico o, en algunos casos, elastómeros y metales (frascos para perfusión).
TUBO	Envase de aspecto cilíndrico alargado, cerrado por un extremo y abierto por el otro mediante tapón de rosca o presión.	Metal: aluminio o, en algún caso, estaño. A veces con formulaciones ceras o resina epoxi. Plástico: normalmente PP. Materiales laminados: capas de plástico y papel.
SOBRE	Envase unidosis con dos láminas cerradas por termosellado entre las que se sitúa el producto.	Material compuesto integrado por papel, aluminio y plástico (PVC, PP o PET).
VIAL	Envase de volumen variable cerrado por tapón sellado con cápsula (a veces con lengüeta)	Mayoritariamente cuerpo de vidrio hidrolítico I y II. Tapón de material elastomérico. Cápsula de aluminio o material compuesto (aluminio – plástico).
AMPOLLA	Envase unidosis de paredes finas, cerrado mediante fusión por calor. Apertura manual por la zona de estrangulamiento.	Vidrio hidrolítico I y II.
JERINGA	Envase unidosis con cuerpo de tubo cilíndrico con estrechamiento en su extremo anterior para inserción de aguja y émbolo que se introduce por su extremo posterior para facilitar la administración.	Vidrio de tipo I y II. Plástico: normalmente PP.

4.2 ASPECTOS RELACIONADOS CON LA COMPATIBILIDAD DEL MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO

El acondicionamiento primario no solo tiene que proteger a la fórmula magistral de condiciones externas que la pueden deteriorar, sino que debe ser lo más inerte posible en contacto con la misma para evitar alteraciones en la composición de la fórmula que puedan afectar a su calidad. Dentro de los fenómenos involucrados en la aparición de incompatibilidades destacan los siguientes (2,12):

- Reacciones químicas de degradación (digestión, oxidación-reducción, precipitación, etc), que pueden provocar bien el deterioro del propio envase debido al ataque químico de los componentes de la fórmula magistral o la inestabilidad de la fórmula magistral y degradación de sus componentes por parte del material de acondicionamiento.
- Adsorción/absorción de componentes de la fórmula magistral al envase de acondicionamiento primario.

- Evaporación/permeabilidad del envase, con pérdida de concentración de principio activo.
- Filtración de componentes del envase a la fórmula magistral por lixiviación.

Los materiales plásticos, mayoritariamente utilizados en la fabricación del material de acondicionamiento por su menor coste y mayor comodidad de uso, son los que dan lugar a la mayor parte de problemas de incompatibilidad, pues se ven frecuentemente involucrados en fenómenos de absorción y adsorción de fármacos, pérdidas por evaporación y cesión de componentes a las fórmulas magistrales por lixiviación (12 – 18).

El fenómeno de adsorción se ve condicionado por la naturaleza ácido – base débil que presentan la mayoría de los fármacos empleados en terapéutica, que los hace encontrarse en forma ionizada en disolución, y su impacto en la calidad final de la fórmula magistral va a venir determinado por la concentración a la que se encuentre en la misma, de modo que, cuanto mayor sea la concentración, menor será el impacto producido por el fenómeno de adsorción en la fórmula. En el caso de la absorción, van a ser los fármacos de naturaleza lipofílica los más vulnerables a sufrirla (12, 14). No obstante, es importante recalcar que no siempre son los materiales plásticos los que promueven estos fenómenos. En el caso de la insulina, por ejemplo, se ha demostrado en varios estudios de estabilidad de preparados farmacéuticos que sufre adsorción por el vidrio, si bien este fenómeno no es muy frecuente en la práctica. En la tabla 5 se muestran una serie de ejemplos de fármacos que experimentan fenómenos de adsorción al material de acondicionamiento.

Tabla 5. Ejemplos de fármacos implicados en fenómenos de adsorción (12)

FÁRMACO	MATERIAL AL QUE SE ADSORBE	COMENTARIOS
Solinitrina	PVC	No línea de infusión especial
Nimodipino	PVC	
Insulina	Vidrio, PVC y PE	Mayor en vidrio
Propofol	PVC	Diferencias en ficha técnica
Carmustina	PVC	Solo se puede usar vidrio o PE
Vinblastina/vincristina		Estudios contradictorios
Clonazepam	PVC	
Diltiazem	PVC	24h a pH neutro pierde el 11%
Amiodarona	PVC	Importante si la infusión dura más de 24h.
Ciclosporina	PVC	También sufre filtración

Conviene saber, también, que no solo los fármacos están implicados en los procesos de adsorción al material de acondicionamiento. También existen evidencias de que los parabenes y el cloruro de benzalconio se adsorben a los materiales plásticos, fundamentalmente al PVC (10,12).

En relación a las pérdidas de fármacos por evaporación o permeabilidad, más frecuentes en el caso de envases plásticos de PVC y PEBD, y de la cesión de componentes del material de acondicionamiento a la fórmula magistral por lixiviación, es importante destacar la cesión que se produce con los envases a base de PVC que contienen el plastificante *di-2-etilhexilftalato* (DEHP) cuando se ponen en contacto con fórmulas que contienen como excipiente *polisorbato 80*. También se produce este fenómeno de cesión en presencia de ácido ricinoleico (excipiente Cremophor® presente como diluyente de paclitaxel) (12,17,18).

Se recomienda, por tanto, antes de seleccionar un envase determinado para una fórmula magistral, revisar previamente información que pueda haber disponible sobre estudios de compatibilidad de material de acondicionamiento con medicamentos, concretamente de los siguientes cuatro tipos (9):

- **Estudios de extracción:** Se comprueba si los componentes del envase que migran al producto superan o no el porcentaje de impurezas admitido. Estos estudios se realizan sobre envases de preparaciones líquidas, semisólidas y liofilizadas, utilizando una batería de solventes.
- **Estudios de interacción** entre los componentes del envase y los del producto para asegurar que en la unión de ambos se mantienen inalteradas las calidades que los mismos tienen por separado. Estos estudios son especialmente importantes en preparados oftálmicos y parenterales y se analizan incluso las posibles interacciones con el tapón, el cierre o los dosificadores.
- **Estudios de estabilidad y migración** para observar la posible liberación de componentes del producto al envase y de éste al contenido.
- **Estudios de adsorción** para comprobar si determinados componentes del producto son adsorbidos en la superficie del envase.

4.3 ASPECTOS RELACIONADOS CON ADMINISTRACIÓN Y UTILIZACIÓN DE LA FÓRMULA MAGISTRAL

En cuanto a la vía de administración, es importante utilizar envases de acondicionamiento específicos para cada vía y no intercambiarlos para evitar errores de medicación. Se recomienda, por un lado, disponer de protocolos específicos de acondicionamiento de medicamentos, en los que se definan los diferentes tipos de material de acondicionamiento disponibles, su aplicación y la vía de administración a la que están destinados (p.ej. que las jeringas con sistema de cierre *luer-lock* nunca se utilicen para acondicionar una forma líquida de administración oral por el riesgo existente de que se administren por error por vía parenteral), y por otro, incluir en las fichas de cada fórmula magistral y preparado oficial elaborados en el servicio de farmacia la descripción detallada del material de acondicionamiento designado a cada una de ellas junto con su número de referencia interno, con el fin de garantizar la calidad final del medicamento en todo momento. En aquellos casos en los que, por problemas de abastecimiento del material de acondicionamiento o por cambio de proveedor sea obligatorio modificar el material de acondicionamiento de una fórmula magistral o preparado oficial, será labor del farmacéutico encargado del área de Farmacotecnia verificar la idoneidad de dicho material de acondicionamiento teniendo en cuenta las características de la fórmula magistral y los estudios de compatibilidad anteriormente mencionados, actualizar la ficha de la fórmula magistral y llevar a cabo las labores formativas pertinentes a los técnicos de farmacia y demás personal implicado en la elaboración de medicamentos.

La Farmacopea Europea recoge, en su monografía sobre recipientes, los siguientes tipos de envases de acondicionamiento primario en relación al tipo de dosificación (2,3):

- **Recipiente unidosis:** Es el que contiene una cantidad de preparación destinada a ser utilizada total o parcialmente en una sola administración.
- **Recipiente multidosis:** Es el que contiene una cantidad suficiente de producto para dos o más dosis. Se requerirá, en este caso, suministrar un dispositivo adicional de dosificación

(jeringa graduada en caso de fórmulas líquidas; tapones cuentagotas en el caso de que la dosificación requerida sea en forma de gotas, etc) que garantice la administración de la dosis exacta del medicamento.

5

ASPECTOS PRÁCTICOS EN LA SELECCIÓN DEL SISTEMA DE CIERRE

En el acondicionamiento primario, el cierre se efectúa de diferentes modos, según los requisitos del producto y el envase que se utilice, siendo el tipo de recipiente utilizado el que habitualmente condiciona el modo de cerrado. Tal es el caso de los frascos y los tubos, que cuentan con dispositivo de cierre mediante enroscado, o los viales, que se cierran con un tapón elastomérico protegido con una cápsula metálica (2,3).

En cualquier caso, en función de los deseos y necesidades del farmacéutico formulador, se pueden conseguir diferentes grados de protección. Por ejemplo, si interesa conseguir un cerrado hermético que no permita ningún tipo de intercambio entre el contenido y el exterior del envase, el sellado podría efectuarse mediante fusión utilizando ampollas de vidrio. Si solamente se desea establecer una barrera efectiva frente a un ataque microbiológico, se pueden utilizar viales cerrados con un tapón de caucho protegido con cápsula metálica. En este caso, como el caucho ya se ha visto que es permeable a la humedad y a los gases en cierto grado, se conseguirá un sellado microbiológico aunque no se podrá considerar hermético (2,3,9).

Pero el cierre no solo es útil como sistema aislante entre el contenido de un recipiente y la atmósfera exterior. Sirve también como elemento de seguridad, ya que existen diferentes clases de cierres en los que es posible observar claramente si el medicamento ha sufrido cualquier clase de manipulación, así como dificultar la apertura del envase por niños. Tal es el caso de los tapones que combinan el giro y la presión para poder proceder a su apertura (2,9).

No solo es importante, de cara a garantizar la estabilidad de la fórmula magistral, seleccionar el tipo de material adecuado para su envase. También es importante prestar atención al sistema de cierre que se desee aplicar al medicamento una vez acondicionado, para lo que se recomienda evaluar las siguientes cualidades (2):

- **Resistencia y compatibilidad con el contenido:** Se debe tener en cuenta que, aunque inicialmente el cierre no se encuentre en contacto directo con el preparado, las condiciones pueden variar según la posición del envase (vertical, invertido, horizontal), contactos intermitentes durante el transporte, movimientos, etc.
- **Prevención o limitación del intercambio con el exterior** hasta un nivel permisible, evitando la entrada de humedad, líquidos o gases, así como la pérdida de contenido.
- **Capacidad para seguir siendo efectivo al cerrarlo**, una vez abierto por primera vez.
- **Posibilidad de ofrecer funciones adicionales**, en los casos en los que se estime necesario. Por ejemplo, facilitar la salida del producto, su dosificación, administración, ofrecer resistencia a su apertura por los niños, etc.
- Siempre que sea posible, el tapón debe ser **decorativo** y con una **forma capaz de combinarse adecuadamente con el recipiente principal**.

Se recomienda que, durante la selección del sistema de cierre de un envase de una fórmula magistral, así como en el caso de que se decida cambiar el mismo, se evalúe su eficacia de acuerdo a los siguientes ensayos descritos en la Real Farmacopea Española (2):

- **Para evaluar la entrada de humedad**, se coloca un agente desecante en el interior del envase, se almacena en condiciones de elevada humedad relativa y se observa si se ha producido incremento en el peso.
- **Para evaluar pérdidas**, se pone una cierta cantidad de líquido en el interior del envase, almacenándolo en condiciones de elevada temperatura y baja humedad relativa, y se detecta cualquier pérdida de líquido a través de la reducción de peso.
- **Para determinar la estanqueidad**, se mantiene el envase cerrado bajo el agua, se aplica vacío y se advierte si hay pérdidas o entrada de líquido en el mismo. Es habitual en este caso añadir colorante al agua (azul de metileno) para favorecer la visualización.

Como sistemas de cierre más empleados en formulación magistral destacan los tapones de rosca, los tapones con dispositivo cuentagotas, los tapones acoplados a obturadores para dosificación con jeringa oral, los tapones con sistema de cierre combinado de presión y giro de seguridad frente a ingesta accidental por parte de los niños y los tapones elastoméricos protegidos por cápsulas de aluminio para el cierre hermético de frascos y viales. El cierre por sellado o fusión es únicamente utilizado en el reenvasado de medicamentos en forma de dosis unitarias y de tubos para acondicionamiento de formas tópicas (2,9).

6 REENVASADO DE MEDICAMENTOS

El acondicionamiento de medicamentos en dosis unitarias constituye una parte esencial en los sistemas de distribución de los medicamentos dentro de un hospital. A pesar de que cada vez hay más medicamentos de fabricación industrial presentados en forma de dosis unitaria, siguen existiendo presentaciones comerciales de medicamentos en las que es necesario llevar a cabo un reacondicionamiento del mismo para poder ser dispensados como tal dentro del hospital (4,19). Tal es el caso de los comprimidos y cápsulas acondicionados en frascos y botes y de aquellos casos en los que el acondicionamiento primario de los mismos es en blíster pero no disponen en su reverso de la información identificativa suficiente que garantice una utilización segura de los mismos al ser recortados y enviados de forma unitaria.

También se reenvasan líquidos para ser enviados a las unidades de hospitalización, como es el caso de las soluciones de metadona y otros medicamentos estupefacientes, para garantizar el suministro de la dosis requerida en ese momento por el paciente y evitar así un uso indebido de la medicación (4).

Ya que la capacidad de reenvasado del servicio de farmacia está limitada por las disponibilidades de material y de personal, la SEFH recomienda reenvasar los medicamentos comprendidos en alguno de estos grupos (4):

- Medicamentos que se destinen a unidades de enfermería del hospital en las cuales esté implantado el sistema de dispensación de medicamentos en dosis unitarias.
- Medicamentos que precisen un control de dispensación muy estricto (por ejemplo: medicamentos antineoplásicos, medicamentos estupefacientes).

- Medicamentos de dosificación variable o de dosis no presentadas por la industria farmacéutica.
- Medicamentos elaborados en la farmacia del hospital (cápsulas, comprimidos).

6.1 TIPOS DE REENVASADO (19,20)

Formas farmacéuticas sólidas:

- **Reetiquetado del blíster de la industria:** Consiste en la colocación de pegatinas impresas con los datos del medicamento en la cara metálica del blíster de modo que, tras recortar posteriormente el blíster, cada unidad de medicamento quede correctamente identificada para su posterior dispensación en unidosis. Para ello, se utilizan plantillas creadas para cada medicamento y papel autoadhesivo. Se reenvasan de esta manera aquellos medicamentos que vienen acondicionados en blíster y que cumplen con el tamaño y distribución adecuados para que una vez colocada la etiqueta se pueda recortar manteniendo toda la información del medicamento en cada unidad.
- **Reenvasado en blíster:** El proceso consiste en el llenado de los blísters con los medicamentos y el sellado con pegatinas autoadhesivas previamente impresas con la descripción de cada medicamento. En este caso pueden tener lugar dos supuestos:
 - **Medicamento acondicionado en blíster de la industria:** El blíster se recorta y cada unidad se introduce en un blíster de tamaño adecuado. Posteriormente se sella con la etiqueta correspondiente.
 - **Medicamento acondicionado en frasco/bote:** El comprimido o cápsula es introducido en el blíster. Posteriormente se sella con la etiqueta correspondiente.
- **Reenvasado en máquina reenvasadora:** El proceso es igual al reenvasado en blíster, solo que en este caso se realiza de forma automatizada. Esto permite optimizar el tiempo de reenvasado y los recursos en los servicios de farmacia, aunque también requiere de labores de calibración y mantenimiento periódicos de la máquina y de una mayor dedicación al aprendizaje de su utilización por parte del personal técnico de la farmacia.

Formas farmacéuticas líquidas: Suelen reenvasarse de forma manual en los servicios de farmacia por gravimetría o volumetría.

6.2 RECOMENDACIONES Y CONTROL DE CALIDAD DEL REENVASADO DE MEDICAMENTOS (19)

- El acondicionamiento de medicamentos fabricados industrialmente en forma de dosis unitaria debe llevarse a cabo en un área específica separada de otras dependencias del servicio, adaptada al desarrollo de esta actividad, y donde en todo momento se deben mantener las máximas condiciones de seguridad, higiene y limpieza.
- Antes de comenzar el proceso, el personal técnico deberá realizar un reconocimiento del medicamento que va a ser acondicionado para descartar deterioro por humedad, contaminación u otras causas. En caso de existir alguna irregularidad se comunicará al farmacéutico responsable.
- El equipo y material necesarios para el reenvasado debe utilizarse siguiendo las instrucciones del fabricante. Cualquier desviación debe ser justificada y autorizada por el responsable del área.

- Los envases unitarios de líquidos orales deben ser llenados de manera que viertan el contenido indicado en la etiqueta, para lo cual deben contener un ligero exceso que dependerá del formato, material del envase y características galénicas del medicamento. Se dosificará por cantidad vertida.
- Las etiquetas empleadas en el reenvasado deben ser revisadas por el farmacéutico responsable, verificando que los datos identificativos de nombre comercial, principio activo, dosis, excipientes de declaración obligatoria, lote y caducidad se corresponden con los del medicamento industrial que se pretende reenvasar.
- El número de unidades que se reenvasen no debe exceder, salvo excepciones debidamente justificadas, la cantidad necesaria para cubrir tratamiento durante un mes, con el fin de evitar que los medicamentos caduquen (véase el apartado 6.4 del presente capítulo).
- Para la realización de este proceso de acondicionamiento en forma de dosis unitaria es necesario manipular el envase de cada especialidad farmacéutica, por lo que es de obligado cumplimiento el uso de mascarilla, gorro y guantes durante todo el proceso. Es también importante destacar que en la superficie de trabajo únicamente permanecerá aquel medicamento que se esté acondicionando en ese momento para evitar posibles errores entre distintas especialidades.
- El buen funcionamiento y control de esta actividad requiere un registro permanente de todas las operaciones realizadas con el fin de garantizar la trazabilidad del medicamento. Dicho registro incluirá, como mínimo:
 - Nombre genérico del medicamento (salvo asociaciones).
 - Nombre comercial.
 - Dosis.
 - Número de lote del laboratorio.
 - Número de lote de reenvasado.
 - Fecha de caducidad del laboratorio.
 - Fecha de caducidad del reenvasado.
 - Fecha de reenvasado.
 - Número de dosis reenvasadas.
 - Nombre y firma de la persona encargada del reenvasado.
 - Nombre y firma del farmacéutico responsable.
- Para cada medicamento debe existir una ficha control de acondicionamiento de medicamentos en dosis unitarias en la que se recojan los aspectos fundamentales para la realización de este proceso.
- Debe existir un documento que especifique la caducidad asignada al reenvasado (véase apartado 6.4 de este capítulo).
- No se dará salida a ninguna especialidad una vez acondicionada por el servicio de farmacia sin autorización previa del farmacéutico responsable del área.

6.3 REQUISITOS DEL REENVASADO DE MEDICAMENTOS EN DOSIS UNITARIAS

Un medicamento acondicionado en forma de dosis unitaria debe estar perfectamente identificado (nombre comercial, principio activo, dosis, lote y caducidad) de manera que pueda ser administrado al paciente a la dosis prescrita por el médico (19). Se recomienda también incluir en la etiqueta los excipientes de declaración obligatoria que contenga ese medicamento. Dichos excipientes aparecen recogidos en el propio envase del medicamento en su presentación industrial en el apartado de composición, tal y como establece el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (21).

6.4 ESTABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS REENVASADOS EN DOSIS UNITARIAS (19).

En el caso de los medicamentos en sus presentaciones comerciales, existen estudios de estabilidad realizados por las compañías farmacéuticas que avalan la fecha de caducidad proporcionada por el fabricante para dichos medicamentos en su material de acondicionamiento original. No obstante, en el momento en que se decide reenvasar en forma de dosis unitarias dichos medicamentos, hay que tener en cuenta las siguientes consideraciones para establecer la fecha de caducidad de forma adecuada:

- En el caso del reetiquetado de blísters y reenvasado de blísters industriales recortados, la caducidad del reenvasado será la misma que la especificada por el fabricante, al no haberse manipulado el acondicionamiento primario original del medicamento comercial.
- En el caso del reenvasado de formas sólidas acondicionadas en su presentación comercial en frascos y botes, así como en el caso de las formas líquidas orales, al haberse producido una manipulación del acondicionamiento primario original, se recomienda establecer una fecha de caducidad conforme a lo establecido en la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de medicamentos en servicios de farmacia que, para el caso de las formas sólidas no acuosas (comprimidos, cápsulas, supositorios) puede ser hasta del 25% de la caducidad original, siendo el máximo establecido 6 meses (6). También se recomienda consultar la ficha técnica del medicamento, por si menciona algún dato de estabilidad importante del medicamento fuera de su acondicionamiento primario.

6.5 RIESGOS PARA LA SALUD EN EL REENVASADO: MEDICAMENTOS PELIGROSOS

En la elección de presentaciones comerciales de medicamentos peligrosos, entre otros criterios, se consideran de elección aquellas cuyo contenido se adapte mejor a la dosificación habitual, con el objeto de minimizar la manipulación, considerando de elección aquellas presentaciones que no requieran reconstitución, claramente identificadas para no incurrir en errores, acondicionadas en contenedores irrompibles, que no se deban fraccionar para su dosificación y presentadas en dosis unitarias para evitar el reenvasado (20). No obstante, existen casos en los que se requiere reenvasar este tipo de medicamentos en forma de dosis unitarias.

De forma general, no se recomienda utilizar sistemas de envasado automáticos que no sean de uso exclusivo y en condiciones ambientales de protección del manipulador, y el reenvasado debe conservar siempre el blíster original. Se recomienda, como primera opción, el reetiquetado del blíster en aquellos casos en que el medicamento peligroso presente esta presentación comercial. En el caso de que el reetiquetado de los blíster no sea viable, se recomienda recortar

los blíster comerciales y reenvasarlos nuevamente, sin extraerlos del blíster original, en forma de dosis unitaria. Para los casos en los que estos medicamentos vengan acondicionados en frascos o botes, el reenvasado se realizará de forma manual bajo cabinas de seguridad biológica y los equipos de protección individual adecuados (batas desechables, guantes de citostáticos, mascarilla FFP2 – FFP3) (22).

El reenvasado de medicamentos peligrosos a través de sistemas automáticos se podrá realizar siempre y cuando se cumplan las siguientes premisas (20):

- Los sistemas automáticos se usan de forma exclusiva para el reenvasado de medicamentos biopeligrosos.
- Manteniendo siempre el blíster original del medicamento.
- Protección adecuada del manipulador siguiendo las recomendaciones del servicio de Prevención de Riesgos Laborales.
- Disponer de un protocolo de actuación ante cualquier alteración del medicamento durante el proceso de reenvasado (rotura o machacado del medicamento).

El reenvasado de medicamentos peligrosos en formas farmacéuticas líquidas, como por ejemplo, soluciones pediátricas de antineoplásicos,) deberá realizarse siempre bajo cabina de seguridad biológica y utilizando los equipos de protección individual adecuados (mascarilla FFP3, gafas de protección, guantes de citostáticos y batas desechables). En el caso de los medicamentos no oncológicos o de riesgo reproductivo podrá realizarse sin necesidad de cabina de seguridad biológica (20).

Deberá identificarse claramente en el etiquetado del medicamento reenvasado que se trata de un medicamento peligroso, con el fin de garantizar la seguridad del personal de enfermería en las unidades de hospitalización (20).

7 RESUMEN

1. El acondicionamiento de las fórmulas magistrales y preparados oficinales elaborados en el servicio de farmacia no solo tiene como misión proteger al medicamento de agresiones externas. También debe garantizar su correcta conservación hasta la fecha de caducidad y proporcionar una presentación aceptable que contribuya a mejorar el aspecto final del medicamento y conferirle características adecuadas de identificación e información para prevenir la aparición de errores de medicación.
2. Todo el material de acondicionamiento primario debe cumplir con las especificaciones de la Real Farmacopea Española. En el caso de que no sea así, se aceptará el cumplimiento con las especificaciones de la Farmacopea Europea u otra farmacopea de reconocido prestigio.
3. La adquisición, custodia, almacenamiento, control y registro del material de acondicionamiento se registrará por los mismos principios establecidos que para las materias primas destinadas a la formulación magistral. Teniendo en cuenta que sería conveniente verificar por parte del farmacéutico elaborador la idoneidad del material de acondicionamiento primario recibido y que en este caso la realización de pruebas analíticas de verificación con tal fin no resulta viable, se recomienda la adquisición de dicho material a proveedores con certificación ISO 15378.

4. El etiquetado de las fórmulas magistrales debe contener la información mínima necesaria para garantizar la correcta identificación del medicamento, del paciente al que va destinado y la seguridad de su administración (vía de administración si existe riesgo de confusión, excipientes de declaración obligatoria, condiciones de conservación, fecha de caducidad). Se recomienda disponer de formatos de etiqueta diferentes en función de la vía de administración para evitar errores de medicación (p.ej. diferente color).
5. El prospecto debe estar redactado en términos claros y comprensibles para el paciente y está permitida la inclusión en el mismo de motivos gráficos que complementen la información escrita. Se recomienda seguir las recomendaciones en cuanto a la información requerida establecidas en el Real Decreto 1345/2007 para los medicamentos de fabricación industrial.
6. La selección del envase de acondicionamiento óptimo para una fórmula magistral o preparado oficial, aparte de por el coste, va a venir determinada por el tipo de forma farmacéutica que se pretenda envasar, sus características fisicoquímicas y la compatibilidad de su composición con el material de acondicionamiento, la vía de administración y la utilización que tenga asignada dicha fórmula magistral. En el caso de los sistemas de cierre, la selección de los mismos se basará en los requisitos del producto y el envase que se utilice, siendo el tipo de recipiente utilizado el que habitualmente condiciona el modo de cerrado.
7. Se recomienda disponer de protocolos específicos de acondicionamiento de medicamentos, en los que se definan los diferentes tipos de material de acondicionamiento disponibles, su aplicación y la vía de administración a la que están destinados e incluir en las fichas de cada fórmula magistral y preparado oficial elaborados en el servicio de farmacia la descripción detallada del material de acondicionamiento designado a cada una de ellas junto con su número de referencia interno, con el fin de garantizar la calidad final del medicamento en todo momento.
8. En el reenvasado de medicamentos en forma de dosis unitarias es importante garantizar la correcta identificación del medicamento acondicionado (nombre comercial, principio activo, dosis, lote y caducidad) de manera que pueda ser administrado al paciente a la dosis prescrita por el médico. Se recomienda también incluir en la etiqueta los excipientes de declaración obligatoria que contenga ese medicamento.
9. La fecha de caducidad de los medicamentos reenvasados solo va a coincidir con la fecha de caducidad de la presentación comercial en los casos en que no se manipule el acondicionamiento primario de la presentación comercial. En los casos de formas sólidas acondicionadas en su presentación comercial en frascos y botes y de las formas líquidas, se recomienda seguir las recomendaciones de la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de medicamentos en servicios de farmacia establecidas a tal efecto, así como consultar la ficha técnica de dichos medicamentos por si hubiera información de su estabilidad sin el acondicionamiento primario.
10. En el caso del reenvasado de medicamentos peligrosos, deberán identificarse como tales en el etiquetado, con el fin de garantizar la seguridad del personal de enfermería en las unidades de hospitalización. Durante el reenvasado de los mismos se aplicarán las medidas de protección del personal necesarias para garantizar su seguridad.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. (boe.es)
2. Vila Jato, JL. Tecnología farmacéutica volumen II: Formas Farmacéuticas. Ed. Síntesis, 1997 (1ª edición): págs. 449 – 490.
3. Soriano MC, Sánchez-Lafuente C, Álvarez-Fuentes J et al. Acondicionamiento de medicamentos: funciones y tipos de envasado. *Ind Farm*, 2000 (mayo-junio): 95 – 101.
4. Peragón-Garrido FJ. El reenvasado de medicamentos como garantía para la seguridad del paciente. *Sanum Revista de Divulgación Científico-Sanitaria Farmacia y Parafarmacia*, 2017 (junio): 21 – 27.
5. Materiales de acondicionamiento primario para medicamentos. Requisitos particulares para la aplicación de la Norma ISO 9001:2015, teniendo en cuenta las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF). (ISO 15378:2017).
6. Casaus-Lara ME, Tarno-Fernández ML, Martín de Rosales-Cabrera AM et al. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, junio 2014. Consulta 1 de Marzo 2023. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>
7. Estrategia de seguridad del paciente. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Enero 2015. [Consulta 23 abril 2022]. Disponible en: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/estrategia_de_seguridad_del_paciente_2015-2020_sermas_rev.pdf
8. Manual de implantación de sistemas de identificación para la seguridad en la administración de medicamentos. Hospital Universitario de la Princesa. Octubre 2018.
9. Iniciativas de ecodiseño en envases del sector farmacéutico. V Catálogo SIGRE, 2018. Consulta 1 de Marzo 2023. Disponible en: https://sigre.es/uploads/files/ECODIS_2018.pdf
10. Kachemi K, Sezaki H, Arakawa E et al. Interaction of parabens and other pharmaceutical adjuvants with plastic containers. *Chem. Pharm. Bull*, 1971; 19(12): 2523 – 2529.
11. Origen del vidrio coloreado. [Consulta 23 abril 2022]. Disponible en: <https://www.aulafacil.com/cursos/manualidades/introduccion-a-las-tecnicas-del-vitral/el-vidrio-de-color-origen-y-composicion-117755>
12. Raimundo-Piñero A, Selva-Otaolarruchi J. Interacción de fármacos y mezclas parenterales con productos sanitarios. *Panorama Actual Med*. 2020; 44(433): 587-592.
13. Gamundi Planas MC, Gaspar Carreño M. Influencia del producto sanitario sobre el medicamento y su efecto. *El Farmacéutico. Hospitales*, 2011; 197: 25-32.
14. Allwood MC. Drug interactions with plastics and their biological consequences. *Biodeterioration* 7, 1988: 157 – 158.
15. Sacha GA, Abram K, Clemmer W et al. Practical fundamentals of glass, rubber and plastic sterile packaging systems. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2010; 15(1): 6 – 34. [Consulta 23 abril 2022]. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/41101114>
16. Bogash RC. Compatibilities and incompatibilities of some parenteral medications. *Bulletin of the American Society of Hospital Pharmacists*, 1955; 12(4): 445-8. <https://doi.org/10.1093/ajhp/12.4.445>

17. García Moreno FJ. Incompatibilidades entre fármacos antineoplásicos y material fungible. Comunicación presentada en el 5º Congreso de Oncología Médica y Farmacia Oncológica, Madrid, 2017.
18. Waugh WN, Trissell LA, Stella VJ. Stability, compatibility and plasticizer extraction of taxol (NSC-125973) injection diluted in infusion solutions and stored in various containers. *Am J Hosp Pharm*, 1991; 48(7): 1520-4.
19. Vicario-Zubizarreta, MJ, Méndez-Esteban ME, Escobar-Rodríguez I et al. Acondicionamiento de medicamentos en dosis unitarias: ¿Reenvasar o etiquetar? *Rev. O.F.I.L.* 2003, 13;1: 23-30.
20. Sánchez-Serrano S, Martínez-Díaz A, Sánchez-Marín MN. Guía de actuación frente al riesgo de exposición a los medicamentos peligrosos para los trabajadores del Servicio de Salud de Castilla La Mancha. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, 2018.
21. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. BOE núm. 267, de 7 de noviembre de 2007: 45652 – 45698. Consulta 1 de Marzo 2023. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2007/10/11/1345>
22. NIOSH list of hazardous drugs in Healthcare settings, 2020. Department of Health and Human Services. [Consulta 23 abril 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233c/pdfs/DRAFT-NIOSH-Hazardous-Drugs-List-2020.pdf>



farmacotecnia

Grupo de trabajo Farmacotecnia de la sefh

17


**PRUEBAS CUTÁNEAS
PARA EL DIAGNÓSTICO
EN ALERGOLOGÍA**



Nieves Vila Clérigues

Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia



- 
- 1 INTRODUCCIÓN

 - 2 CONCEPTOS GENERALES

 - 3 PRUEBAS CUTÁNEAS IN VIVO

 - 3.1. Prick test o prueba intraepidérmica

 - 3.2. Prueba intradérmica

 - 3.3. Prueba epicutánea

 - 4 CONCENTRACIONES Y DILUYENTES

 - 5 EJEMPLOS DE ELABORACIÓN DE PRUEBAS CUTÁNEAS

 - 6 RESUMEN

 - 7 BIBLIOGRAFÍA

○○○○

1 INTRODUCCIÓN

El término alergia pretende describir la reacción inmunológica exagerada que se produce en algunos pacientes al exponerse a diferentes alérgenos o antígenos comunes, produciendo Anticuerpos (Ac) específicos contra ellos del tipo Ig E, por un mecanismo de hipersensibilidad (HS) tipo I IgE mediada. Estos Ac IgE específicos quedan fijados a los mastocitos de la piel, por lo que en exposiciones sucesivas al mismo alérgeno desencadenante, se produce una interacción en la superficie de los mastocitos entre el alérgeno y las moléculas de IgE sintetizadas anteriormente que desencadena la degranulación mastocitaria.

Dicha degranulación provoca una liberación inicial de mediadores de la inflamación preformados en estas células, siendo el más importante la histamina, que iniciarán una cascada de acontecimientos, origen de las distintas manifestaciones clínicas de la patología alérgica más habitual como rinitis, conjuntivitis, asma bronquial y urticaria (1).

Otros mecanismos de HS *no* IgE mediados (tipos II, III y IV) también están implicados, en muchas ocasiones, en la patología alérgica con expresión clínica cutánea, aunque la presentación clínica es heterogénea, pudiendo afectar a 1 sólo órgano (hígado, pulmón, riñón o a nivel hematológico), o ser de presentación sistémica y multiorgánica.

En la piel se manifiesta la alergia bien por ser la puerta de entrada del alérgeno y órgano diana primario, o de forma secundaria por otras vías de entrada no cutáneas como la ingesta, inhalación o administración parenteral de alérgenos (1).

Basado en el tiempo transcurrido entre la exposición y la aparición de los síntomas y signos, las reacciones alérgicas pueden dividirse en reacciones de hipersensibilidad inmediatas y no-inmediatas. Se cree que el mecanismo relacionado con las reacciones inmediatas está mediado por la IgE, y las no-inmediatas principalmente mediada por células T (2).

Los pacientes manifiestan la mayoría de las reacciones adversas a medicamentos como alérgicas, pero realmente solo 5-10% de ellas tienen un componente alérgico (3,4), de ahí que en muchas ocasiones se etiqueta a los pacientes como alérgicos a medicamentos sin serlo realmente, en consecuencia estas personas son tratadas con medicamentos alternativos, que suelen ser más tóxicos, caros y a menudo menos efectivos (4).

Los procedimientos utilizados en el diagnóstico de alergia se pueden clasificar en:

- Historia clínica del paciente
- Test cutáneos “in vivo”
- Test de laboratorio “in vitro”
- Test de provocación

Para un diagnóstico correcto es fundamental realizar una historia clínica completa. La historia debe incluir datos relativos al paciente (edad, sexo, enfermedades, historia familiar o personal de reacciones alérgicas, principalmente con el fármaco sospechoso o con fármacos químicamente relacionados), fármaco/s tomados durante la aparición de la reacción cutánea, incluso si han sido prescritos hace meses, dosis y vías de administración, fechas en las que se iniciaron y se suspendieron, cuadro clínico que motivó su uso, tolerancia previa al medicamento/s, in-

tervalo entre la ingestión del fármaco/s y la aparición de la reacción, síntomas de la reacción alérgica y su evolución, caracterización y clasificación de la reacción cutánea, si es posible, tratamiento de la misma, e intervalo entre la reacción alérgica y el estudio alergológico (6,4).

Sin embargo, a menudo es difícil de identificar al agente responsable en base únicamente a criterios cronológicos; el diagnóstico de alergia a fármacos basado solo en la historia clínica puede no ser un indicador fidedigno de verdadera hipersensibilidad.

Para el diagnóstico de una alergia cutánea, aparte de la historia clínica, y el examen físico general y particular de las lesiones de la piel, como se ha indicado anteriormente, se utilizan también las pruebas cutáneas “in vivo” que pretenden detectar la sensibilización al alérgeno responsable de la reacción. Además los alergólogos disponen de técnicas “in vitro” de Ac específicos IgE y de mediadores de la inflamación, entre otros (1), y también, dentro de los test in vivo, de los test de provocación, más sensibles pero potencialmente peligrosos.

Pruebas cutáneas *in vivo*:

Las pruebas cutáneas que ayudan a establecer el diagnóstico son:

- El prick test o intraepidérmica
- La intradérmica
- La prueba del parche o epicutánea, donde se incluye también el fotoparche

Brockow y col (5) describen los síntomas clínicos comunes para los cuales puede estar recomendado realizar test cutáneos para el diagnóstico de hipersensibilidad a fármacos:

Síntomas clínicos en los que se podría utilizar el parche cutáneo como primera línea de estudio	Síntomas clínicos en los que se podría utilizar el Prick test y pruebas Intradérmicas como primera línea de estudio
Exantema pustuloso agudo generalizado Dermatitis de contacto Eritema multiforme Erupción exantematosa a fármacos Erupción fija a fármacos Reacciones fotoalérgicas Púrpura/ Vasculitis Leucocitoclástica Síndrome de Stevens–Johnson Necrólisis epidérmica tóxica	Anafilaxia Broncoespasmo Conjuntivitis Rinitis Urticaria/angioedema

Alamar y col (1) describen las enfermedades alérgicas cutáneas más frecuentes en las que se pueden utilizar test “in vivo” para su diagnóstico, determinando así su posible “*mecanismo inmunológico y etiología*”.

MECANISMO HS	CAUSAS	PRUEBA CUTÁNEA
URTICARIA AGUDA/CONTACTO		
Tipo I o inmediata Ig E mediado	Alimentos, parásitos (anisakis y otros), medicamentos, picaduras, látex, plantas etc.	Prick-test ID
URTICARIA CRÓNICA		
Tipo I o inmediata Ig E mediado Tipo IIb Autoanticuerpos IgG o IgM	Urticaria crónica alérgica IgE mediada es muy rara UC autoinmune o idiopática son las más frecuentes	Atopic- prick Test suero autólogo ID

MECANISMO HS	CAUSAS	PRUEBA CUTÁNEA
DERMATITIS ATÓPICA		
<i>Tipo I Hiperproducción de IgE Tipo IV y otros</i>	Alimentos, neuroalérgenos, bacterias	Atopic prick Epicutáneas
DERMATITIS PROTEICA		
<i>Tipo I IgE mediado y Tipo IV</i>	Alimentos como pescados, sepia, anisakis, frutas etc. Cualquier fuente proteica Frecuente origen ocupacional	Prick-test Epicutáneas
DERMATITIS DE CONTACTO		
<i>Tipo IV o retardada clásica</i>	Metales (níquel, cromo, cobalto), perfumes y otros cosméticos, contactantes laborales, etc.	Epicutáneas
TOXICODERMIAS MEDICAMENTOSAS		
<i>Tipo I, II, III, IV</i>	Cualquier medicamento. Los más frecuentes antibióticos, betalactámicos y AINEs.	Prick-test ID Epicutáneas Fotoparche

Las reacciones cutáneas adversas a medicamentos tópicos o sistémicos han aumentado durante los últimos años debido al incremento de nuevas moléculas en el arsenal terapéutico (anticuerpos monoclonales, medicamentos biológicos, citostáticos...). Muchas veces nos encontramos con sustancias de reciente aparición de las cuales se carece de información suficiente sobre su potencial alergénico (4).

2 CONCEPTOS GENERALES

OBJETIVO

La base de las pruebas cutáneas “in vivo” en alergia, es reproducir la reacción alérgica al contacto del alérgeno con la piel.

- En la alergia de *mecanismo inmunológico IgE-mediado* se utilizan las pruebas prick test y/o intradérmicas que reproducen la liberación de histamina por los mastocitos cutáneos, en pacientes previamente sensibilizados, con la aparición de una pápula y eritema.
- En la *hipersensibilidad tardía celular tipo IV* se reproduce el eczema con las *pruebas epicutáneas* (1).

Las reacciones cutáneas a fármacos son un problema frecuente en los servicios de dermatología y alergia, especialmente en aquellos casos en que urge conocer el fármaco implicado, porque los pacientes llevan a menudo múltiples fármacos. Los test cutáneos con el fármaco sospechoso han sido de ayuda en determinar la *causa* de la reacción adversa cutánea y en el conocimiento de los *mecanismos* fisiopatológicos implicados en estas reacciones (6).

La principal dificultad en la realización de las pruebas cutáneas con medicamentos reside en que en la mayoría de las ocasiones no se cuenta con un antígeno adecuado para el diagnóstico, ya que la reacción alérgica puede ser provocada por el propio fármaco, un metabolito o un producto de degradación del mismo, o un excipiente. Por ejemplo, en el caso de metabolitos, pueden ser productos de bajo peso molecular que necesitan conjugarse con proteínas endógenas para formar un conjugado inmunogénico con capacidad para desarrollar una reacción.

Cuando se prueban medicamentos de elevado peso molecular como insulina, estreptoquinasa, L-asparaginasa..., al actuar como antígenos completos la sensibilidad de dichas pruebas cutáneas es mucho más elevada (4).

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Algunas pruebas cutáneas son difíciles de interpretar, con una incidencia del 16% de pruebas indefinidas o no interpretables. También pueden ocurrir resultados falsos positivos si la solución medicamentosa está concentrada o es irritante para la piel, si el medicamento es histamino liberador, como la codeína, o si la solución en la que se disuelve el fármaco no es fisiológica. Cuando no se conocen las concentraciones y las condiciones adecuadas para probar determinados medicamentos deben realizarse controles para determinar una posible respuesta irritante o resultado falso positivo (5).

Es muy importante tener en cuenta que el tiempo transcurrido desde que ocurrió la reacción alérgica hasta la realización del estudio alergológico influye decisivamente en el resultado de las pruebas cutáneas, obteniéndose menores porcentajes de resultados positivos a medida que este intervalo de tiempo se incrementa. Brockow y col aconsejan realizar las pruebas *cutáneas* tras un periodo mínimo de 3 semanas pero no más de tres meses desde la aparición de los síntomas (5), mientras que la guía de la Sociedad Europea de Dermatitis de Contacto (ESCD) para la realización de *parches cutáneos* del 2015 establece un periodo de 4- 6 semanas después de la resolución de los síntomas de la reacción cutánea (7).

De modo que solo un resultado negativo de un test cutáneo no permite descartar una alergia a fármacos. Mientras que el valor predictivo de un test cutáneo positivo tiende a ser alto (5).

REACCIONES SISTÉMICAS

Las reacciones sistémicas inducidas por las pruebas cutáneas son raras pero existen. Las principales causas son la administración de altas dosis del fármaco durante las fases iniciales de la prueba o bien que no se haya realizado el prick test antes que la intradérmica. Para más seguridad el prick test debe ser negativo para realizar las pruebas intradérmicas, en las que se debe utilizar una dosis entre 100 y 1.000 veces menor que la utilizada en el prick test. Esta aproximación previene la aparición de síntomas sistémicos, ya que algunos autores establecen dicho riesgo entre el 0,5-17% (4).

ELABORACIÓN DE LAS MUESTRAS

Debido a la falta de disponibilidad comercial de test para todas las sustancias o fármacos susceptibles de estudio, los Servicios de Alergia y Dermatología suelen recurrir al Servicio de Farmacia para la elaboración de las pruebas cutáneas.

Para fármacos sospechosos de producir reacciones severas o cuando no hay experiencia o bibliografía al respecto, los test cutáneos deberían utilizar concentraciones no irritantes del fármaco. Esto puede ser verificado usando diferentes diluciones de concentraciones crecientes del fármaco. Las concentraciones no irritantes deberían idealmente ser confirmadas en controles sanos.

Ejemplos de concentraciones no irritantes para realizar los test cutáneos descritos en la bibliografía (2):

FÁRMACO	PRICK TEST	INTRADÉRMICA	PARCHE CUTÁNEO
Amoxicilina	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Cefalosporinas	2 mg/ml	2 mg/ml	5%
Coxibs	Polvo	—	10%
Clorhexidina digluconato	5 mg/ml	0,002 mg/ml	1%
Medios de contraste iodados	Sin diluir	Dilución 1/10	Sin diluir

La forma parenteral del fármaco sospechoso, preferentemente la presentación intravenosa en la concentración recomendada, debería utilizarse para las pruebas prick e intradérmicas.

Si el fármaco está disponible solo en comprimidos, cápsulas o formas tópicas, únicamente pueden realizarse prick test o parches cutáneos, puesto que no se requiere esterilidad para dichas preparaciones, para test-intradérmicos son necesarias soluciones *estériles* (2,5).

Si la reacción se produjo con una especialidad farmacéutica oral, se puede realizar el prick test o parche, triturando en un mortero la forma oral y diluyéndola en cloruro sódico 0.9% o en vaselina, aunque pueda tener diversos excipientes, que en caso de una reacción cutánea positiva, deberían testarse por separado (4,5). Algunas referencias indican que para fármacos o sustancias *no* hidrosolubles se puede preparar una solución stock en DMSO y diluir posteriormente con cloruro sódico 0,9%. Sería necesario en estos casos un control negativo con la misma concentración de DMSO (5).

En general, los farmacéuticos, como elaboradores de estas preparaciones, debemos aconsejar utilizar soluciones preparadas el mismo día que se va a realizar la prueba, excepto que conozcamos la estabilidad de las mismas (4).

REGISTRO DE LAS PRUEBAS REALIZADAS

Es importante *registrar* correctamente la metodología utilizada en la elaboración del test cutáneo, especialidad o principio activo de partida, forma del principio activo (sal o base), concentración utilizada, contenido en principio activo en el parche (tanto si se parte de la especialidad farmacéutica como si se parte de principio activo), diluyente o vehículo utilizado..., con el fin de facilitar los estudios comparativos y de estandarización (2).

INTERACCIONES CON LOS RESULTADOS

Cuando se realizan pruebas cutáneas el paciente no debe presentar enfermedades infecciosas, fiebre ni reacciones inflamatorias, excepto si las pruebas son necesarias con urgencia (4,5).

Se debe interrogar al paciente sobre los medicamentos que está tomando previo a la prueba y que pueden dar falsos negativos para proceder a su retirada en caso necesario. En función de la bibliografía consultada, hay variaciones respecto *al tiempo que hay que esperar para poder realizar las pruebas*.

Brockow y Romano (8) proponen las siguientes recomendaciones:

Reacciones Inmediatas	
Antihistamínicos H1	5 días
Imipramina, fenotiazinas	5 días
Beta- adrenérgicos	ninguno
Glucocorticoides	
• Tratamiento prolongado, ≤10 mg equivalente de prednisolona	ninguno
• Tratamiento prolongado, >10 mg equivalente de prednisolona	3 semanas
• Tratamiento corto , ≤50 mg equivalente de prednisolona	3 días
• Tratamiento corto , >50 mg equivalente de prednisolona	7 días
Corticosteroides tópicos en el área a testar	7 días
Reacciones no inmediatas	
Glucocorticoides	
• Tratamiento prolongado, >10 mg equivalente de prednisolona	3 semanas
• Tratamiento corto , ≥50 mg equivalente de prednisolona	1 semana
• Tratamiento corto , ≤50 mg equivalente de prednisolona	ninguno
Corticosteroides tópicos en el área a testar	2 semanas

En la guía de la ESCD del 2015 sobre el uso de parches cutáneos indican que hay poca información en la literatura sobre los efectos de los inmunosupresores en los resultados de los parches cutáneos. En la práctica puede ser difícil y/o imposible para los pacientes suspender su tratamiento inmunosupresor, p.e. corticosteroides, azatioprina o ciclosporina. A pesar de esto, se puede realizar la prueba en parche, considerando que pueden ocurrir falsos negativos. Se han descrito reacciones positivas a pesar del tratamiento inmunosupresor aunque disminuyen el número e intensidad de las mismas (7).

ESTANDARIZACIÓN

Para la mayoría de los fármacos no están disponibles procedimientos estandarizados para realizar test cutáneos fiables para el diagnóstico de hipersensibilidad que incluyan las concentraciones a testar y los vehículos utilizados (6).

Hay muchas publicaciones aisladas de test cutáneos positivos que estudian reacciones adversas cutáneas pero sin detallar información relativa a las características clínicas de la reacción cutánea, la imputabilidad del fármaco sospechoso, los métodos utilizados para realizar los test, las concentraciones y vehículos usados para testar el fármaco sospechoso. Por otra parte hay resultados negativos que no son publicados, lo que dificulta poder confirmar la sensibilidad y especificidad de las pruebas en el estudio de las reacciones cutáneas a fármacos.

En orden a validar los resultados recogidos en distintos centros, las pruebas cutáneas se deberían realizar de acuerdo a guías comunes (6).

Con este objetivo, el grupo de trabajo de la ESCD para el estudio de los test cutáneos en la investigación de reacciones adversas cutáneas (6,7), la Red Europea de Alergia a Medicamentos (ENDA) y la Academia de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) (2, 9), y en España el Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC) (10,11), entre otros, han publicado algunas guías y recomendaciones para unificar criterios a la hora de realizar e interpretar test cutáneos a fármacos y a sustancias químicas por exposición ambiental u ocupacional.

3 PRUEBAS CUTÁNEAS IN VIVO

3.1 PRICK TEST O PRUEBA INTRAEPIDÉRMICA

El prick test se realiza puncionando la piel de la cara volar del antebrazo con la solución del fármaco o sustancia sospechosa de inducir la reacción cutánea mediante una lanceta.

Es la prueba más fácil y segura, pero con sensibilidad moderada para reacciones alérgicas de tipo inmediato (5).

Se basa en la reproducción de la reacción de HS tipo I IgE mediada, al introducir en la epidermis con una lanceta adecuada un extracto del alérgeno sospechoso que desencadenará una liberación de histamina de los mastocitos en la piel provocando una pápula y eritema en la zona de punción.

El prick-test no debe realizarse sobre piel lesionada por eczema, urticaria o cualquier otra enfermedad que afecte al área donde se realizan las pruebas. La anafilaxia deja un periodo refractario, en el que si se realizan las pruebas pueden dar falsos negativos, se debe esperar de 3 a 4 semanas, tras un episodio antes de realizar pruebas cutáneas.

La reactividad de la piel, también puede disminuir en otras enfermedades no alérgicas como neoplasias, la insuficiencia renal, pacientes en hemodiálisis, trastornos neurológicos, enfermedades infecciosas de la piel, como la lepra, etc.

El control positivo más utilizado en el prick test es el clorhidrato de Histamina a 10 mg/ml. El valor óptimo de la histamina debe mostrar una pápula mayor o igual a 3 mm de diámetro. Su resultado evalúa la reactividad de la piel a los mediadores inflamatorios de la reacción alérgica.

Como control negativo se recomienda utilizar el disolvente utilizado en la preparación de la solución o extracto, o en su defecto suero fisiológico. No debe producir pápula ni eritema.

Cuando se testa en pacientes que han desarrollado urticaria, el fármaco necesita ser testado con las mismas soluciones secuenciales utilizadas para las intradérmicas a 10^{-3} , 10^{-2} , 10^{-1} , luego pura (6).

La reacción inmediata se produce entre 15-20 min y se caracteriza por un habón o pápula rodeada por un halo eritematoso (1).

La lectura inmediata del prick se realiza a los 20 min, coincidiendo con la máxima reacción de los extractos, aunque el control de la histamina alcanza su valor máximo entre 10-15 min. En algunos pacientes la piel tarda en reaccionar y se debe esperar para la lectura hasta 30 min.

Los resultados se comparan con el control negativo, considerando una prueba positiva si la pápula tiene un diámetro mayor o igual a 3 mm de dicho control. (1).

Algunas referencias indican la necesidad de realizar una lectura retardada 1 día después de aplicar el prick test (6).

Las punciones que se realizan al paciente son prácticamente indoloras. La reacción esperada se inicia a partir de los 5 minutos con picor, eritema y pápulas en el control positivo y en aquellos alérgenos que resulten positivos. Esta reacción, suele alcanzar su punto máximo entre 10 y 20 minutos, disminuyendo el picor y desapareciendo la reacción habitualmente en menos de una hora.

La prueba del prick test suele ser en la mayoría de los casos segura, pero en ocasiones puede producir reacciones adversas no sólo en la piel, como exacerbación de síntomas riniticos o asma, siendo muy raras las reacciones graves.

La lectura e interpretación definitiva de los resultados debe ser realizada por un médico experimentado, que correlacione las sensibilizaciones detectadas con las manifestaciones clínicas, y que evalúe la posibilidad de falsos positivos y negativos en los resultados (1).

ELABORACIÓN:

Si el fármaco solo está disponible en comprimidos, cápsulas o formas tópicas, pueden realizarse prick test, puesto que no se requiere esterilidad para dichas preparaciones. Se puede realizar el prick test, triturando en un mortero la forma oral y diluyéndola en cloruro sódico 0.9% o en vaselina (5).

Lo óptimo es partir de la forma parenteral del fármaco sospechoso, siguiendo las mismas indicaciones que se detallan a continuación para la elaboración de intradérmicas.

3.2. INTRADÉRMICA

Si el prick test da resultados negativos, puede efectuarse la prueba intradérmica también en la cara volar del antebrazo aunque en sitios diferentes a las probadas previamente en el prick test. Esta prueba ofrece más sensibilidad, aunque menor especificidad que el prick test (4).

La intradérmica tiene un mayor riesgo de inducir una reacción irritativa falsa positiva y puede incluso conducir a una reacción anafiláctica en reacciones IgE dependientes (5).

Las pruebas intradérmicas están contraindicadas en pacientes que han desarrollado eritema multiforme, síndrome de Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o vasculitis leucocitoclástica (6).

RECOMENDACIONES (6):

- Las pruebas intradérmicas son realizadas con una solución estéril del fármaco sospechoso diluida secuencialmente (1/10.000; 1/1.000; 1/100, 1/10), generalmente y si es posible en cloruro sódico 0,9%.
- Realizar un control negativo con cloruro sódico 0,9% o el diluyente utilizado.
- Las intradérmicas se aplican en la cara volar del antebrazo con un pequeño volumen de 0,04 ml (0,02-0,05 ml)
- La primera administración corresponde a la dilución de 1/10.000. Si después de 30 minutos es negativa se van administrando secuencialmente las otras diluciones cada 30 minutos hasta llegar a la mayor concentración, siempre que los resultados de las diluciones previas sean negativos.
- Las lecturas de los resultados de las pruebas intradérmicas se realizan a los 30 min, 6 h y 1 día. Cuando los resultados de estas lecturas son negativos, es conveniente confirmar una semana más tarde con el paciente si los resultados permanecen negativos mediante llamada telefónica o realizando una lectura retardada.
- Resultados más inmediatos son más frecuentes en pacientes con urticaria o angioedema.

Resultados más retardados pueden obtenerse en casos de rash maculopapular, eczema, eritrodermia o erupción fija a fármacos.

- Tomar precauciones por si es necesario un tratamiento de emergencia.
- Monitorizar las constantes tras la administración.
- Es recomendable, especialmente en casos de reacciones anafilactoides o urticaria, que los pacientes sean testados en el hospital y se mantengan en observación al menos 6h tras la administración de la intradérmica.

ELABORACIÓN:

- Consultar en la bibliografía disponible las concentraciones no irritantes recomendadas para el fármaco a testar.
- Las diluciones deben ser preparadas en cabina de flujo laminar preferentemente antes de la administración, salvo que se conozca la estabilidad de la dilución efectuada. Seguir las recomendaciones de manipulación recomendadas para el fármaco a testar.
- Partir de la forma parenteral del fármaco sospechoso. Los casos en que se deba partir de materia prima no estéril realizar doble filtración esterilizante de las diluciones obtenidas por filtro 0,22 micras compatible.
- Comprobar la apariencia de las preparaciones realizadas y la ausencia de partículas.

3.3. EPICUTÁNEAS O PRUEBA DE PARCHES CUTÁNEOS

Las pruebas epicutáneas en parche y fotoparche son útiles en el diagnóstico de las dermatitis de contacto producidas por aplicación tópica de fármacos, y también en reacciones cutáneas de tipo retardado inducidas por la administración sistémica del medicamento.

La prueba del fotoparche es una modificación de las pruebas epicutáneas en parche y está indicado principalmente en el estudio de dermatitis de contacto fotoalérgica donde es necesaria una exposición UV para inducir la reacción de hipersensibilidad. También puede ser de ayuda en el estudio de algunas dermatitis en áreas foto expuestas o fotosensibilidad resultante del uso de fármacos sistémicos. Después de 1-2 días de oclusión los parches se retiran y la piel se irradia con luz ultravioleta a 5 J/cm² (7).

A continuación se resumen aspectos recogidos en la *Guía de la sociedad europea de dermatitis de contacto del 2015, sobre el uso de pruebas en parche o epicutáneas, recomendaciones sobre las mejores prácticas* (7):

Las pruebas epicutáneas en parche estarían indicadas en:

- Pacientes con sospecha de dermatitis de contacto, aguda o crónica, incluyendo dermatitis relacionada con la exposición ocupacional
- Otros tipos de dermatitis (crónica, eczema) que no mejoran con tratamiento.
- Erupciones en piel y mucosas (*incluyendo erupciones a fármacos de tipo retardado*) en la cuales se sospecha una hipersensibilidad de tipo retardado

Las pruebas epicutáneas en parche se llevan a cabo aplicando alérgenos bajo oclusión en la piel en condiciones estandarizadas.

La prueba del parche debería *retrasarse* en caso de:

- Dermatitis activa severa o generalizada.
- Tratamiento con inmunosupresores sistémicos en dosis relevantes cuando se prevea o sea posible una suspensión del tratamiento.
- Dermatitis en la parte superior de la espalda u otros lugares elegidos para la aplicación del parche.
- Zonas a testar recientemente tratadas con corticosteroides tópicos. Se considera adecuado esperar 7 días, aunque no hay datos concluyentes al respecto.
- Reciente exposición a rayos UV en la zona a testar.

La realización de pruebas epicutáneas durante el embarazo y lactancia no se considera peligrosa pero la mayoría de los dermatólogos posponen la realización de los test como precaución.

Los parches comerciales disponibles deberían ser de calidad farmacéutica.

La mayoría de los alérgenos son dispersados en vaselina y envasados en jeringas etiquetadas con el nombre y concentración de la sustancia junto con la fecha de caducidad. La vaselina es barata, práctica, da buena oclusión y puede ser mezclada con la mayoría de las sustancias. Sin embargo la elección del vehículo es importante y algunas sustancias son mejor testarlas en solución, por ejemplo agua o etanol.

Los parches cutáneos deberían ser almacenados considerando las características del parche como la volatilidad o estabilidad.

APLICACIÓN / LECTURA:

En cuanto al lugar de aplicación, el sitio preferido para realizar las pruebas de parche es la parte superior de la espalda. La superficie exterior de la parte superior de los brazos o los muslos se puede utilizar si la espalda no fuera adecuada o ya se hubiera utilizado por completo.

El tiempo de oclusión es la duración de la aplicación del parche del alérgeno en la piel. Se recomienda un tiempo de oclusión de 2 días. Después de la aplicación el día 0 y de mantener la oclusión 2 días, se retiran las cámaras utilizadas para la aplicación.

Las lecturas por lo general se realizan el día 2 (después de 15-60 min de retirar la oclusión para evitar los efectos de la presión), día 3 ó 4, y alrededor del día 7 (entre el día 5 y 10 puede ser necesario para algunos alérgenos como por ejemplo corticosteroides y aminoglucósidos).

El resultado del test del parche se puntúa de acuerdo a la inspección y palpación de la morfología (eritema, infiltrados, pápulas y vesículas), siguiendo la clasificación del Grupo Internacional de Investigación de la Dermatitis de Contacto (ICDRG).

Test del parche cutáneo en reacciones cutáneas adversas por FÁRMACOS (7):

El test del parche cutáneo puede estar también indicado en la investigación de reacciones adversas cutáneas a fármacos retardadas, como en el exantema maculopapular, reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS), exantema pustuloso agudo generalizado (AGEP), síndrome de Stevens–Johnson y necrolisis epidérmica tóxica. En casos de contacto cutáneo con fármacos (p.e durante el manejo o fabricación) con resultado de der-

matitis de contacto alérgica, está también indicado el test del parche cutáneo y el procedimiento de realización es el mismo.

El test del parche debería ser realizado 4-6 semanas después de la completa resolución de la reacción adversa cutánea o posiblemente más tarde en pacientes con síndrome de DRESS. Todos los fármacos sospechosos deberían ser testados.

Como excepción, en caso de *exantema fijo medicamentoso* además de aplicar el alérgeno en la piel de la espalda no implicada en la reacción (control), el alérgeno debe ser también aplicado bajo oclusión en la zona con pigmentación residual por el exantema durante 6-24 h. La lectura se realiza 1 y 2 días después (es también posible a las 6h), ya que la reacción es especialmente rápida debido a la retención de células T específicas del fármaco en la zona pigmentada residual de la erupción fija. Los resultados son comparados con el control de la piel no afectada, que usualmente no es reactiva.

Para todas las demás reacciones cutáneas a fármacos las lecturas de los test del parche deben realizarse como lo indicado en el apartado anterior de aplicación /lectura.

Sensibilidad y especificidad de parches cutáneos en reacciones cutáneas a fármacos.

La especificidad del test del parche cutáneo es usualmente alta, encontrándose células T específicas del fármaco en reacciones positivas al test del parche. La sensibilidad de la prueba en pacientes con reacciones adversas cutáneas a fármacos es más baja que en pacientes con dermatitis de contacto alérgica y depende del fármaco sospechoso y de la manifestación clínica de la reacción. Fármacos como la carbamazepina y tetrazepam, dan resultados positivos en el 60% de los casos, mientras que otros fármacos como los antibióticos beta-lactámicos y clindamicina dan un bajo porcentaje de reactividad, probablemente por una absorción reducida, el papel de los metabolitos o la necesidad de factores concomitantes para inducir la reacción adversa; los test de alopurinol normalmente dan resultados negativos.

Los test de parches dan más resultados positivos en pacientes con exantema maculopapular, síndrome de DRESS y AGEP, y con poca frecuencia dan resultados positivos en pacientes con síndrome de Stevens–Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

El test del parche es un procedimiento seguro incluso en pacientes con reacción adversa cutánea severa a fármacos (14), salvo excepcionales casos de reactivación de la reacción cutánea.

Aunque de sensibilidad variable, los test del parche deberían ser considerados en pacientes con reacción adversa cutánea a fármacos. Un resultado positivo puede ayudar a confirmar una posible implicación del fármaco sospechoso, evitando la provocación oral. Un resultado negativo no puede excluir la contribución de un fármaco sospechoso.

METODOLOGÍA PARA LA ELABORACIÓN DE PARCHES CUTÁNEOS:

Para realizar las pruebas del parche cutáneo de fármacos hay algunos disponibles comercialmente, pero en la mayoría de los casos los parches deben ser preparados a partir de los medicamentos utilizados por el paciente.

Los resultados positivos obtenidos con estas preparaciones deberían ser validados con controles, ya que algunos fármacos o sus excipientes pueden tener propiedades irritantes, como ocurre por ejemplo con la colchicina y desloratadina, mientras que para parches de fármacos disponibles comercialmente, no son necesarios dichos controles.

A continuación se recogen las **recomendaciones propuestas por la ESCD** para la elaboración de parches cutáneos en el estudio de reacciones cutáneas adversas a fármacos (6):

Parche cutáneo elaborado a partir de la especialidad comercial:

Comprimidos, grageas: retirar la cubierta y triturar hasta polvo muy fino. Dicho polvo puede ser testado como tal y también incorporado al 30% en vaselina y/o diluido al 30% en agua.

Cápsulas: el polvo contenido en cápsulas puede ser testado como tal, diluido al 30% en vaselina y/o al 30% en agua. El gel de las cápsulas debería ser humedecido y testado como tal.

Preparaciones líquidas: necesitan ser testadas como tal y diluidas al 30% en agua.

Parche cutáneo a partir del principio activo:

Siempre que sea posible se debería partir de la materia prima para la elaboración del parche, que debería realizarse al 10% en vaselina y si es posible también al 10% en agua o alcohol.

Los autores proponen utilizar varios vehículos, al menos vaselina y agua, para preparar parches, y evitar falsos negativos debido a la poca penetración del fármaco en la epidermis.

Considerar y elegir también los vehículos y concentraciones que pueden ser más adecuados para ciertos fármacos. Por ejemplo para testar parches con estrógenos y progesterona los autores recomiendan a parte de vaselina y agua, realizar diluciones en alcohol.

Para evitar la recidiva de alguna reacción cutánea severa en pacientes que han desarrollado DRESS, síndrome de Steven-Johnson, síndrome de Lyell o cuando se vaya a testar aciclovir, carbamazepina o pseudoefedrina recomiendan que el parche sea realizado con la especialidad o con la materia prima primero diluido al 0,1%, y si es negativo testar a concentraciones más altas del 1% hasta el 10%.

Cuando sea posible, los colorantes, y excipientes deberían ser testados como tales o diluidos al 10% en vaselina, o en concentraciones y vehículos normalmente propuestos para testar en dermatitis de contacto.

Cuando sea posible, puede ser de valor testar en la zona inicial más afectada por la reacción adversa cutánea.

Como se ha indicado anteriormente, se puede obtener un resultado falso positivo si la concentración del principio activo es demasiado alta o si el diluyente causa reacción. Como algunos fármacos a determinadas concentraciones pueden ser irritantes es importante analizar las concentraciones no irritantes de los parches cutáneos con formas comercializadas del fármaco diluidas al 30% y con cantidades conocidas de fármaco en los parches.

Ejemplos de concentraciones no irritantes de fármacos en parches cutáneos (3):

ESPECIALIDAD	DILUCIÓN	CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO EN EL PARCHE
Levofloxacin (Tavanic) 500 mg comprimido	30% en agua/vaselina/alcohol	24,19 %
Celecoxib (Celebrex) 100 mg comprimido	30% en vaselina	11,45%
Teicoplanina (Targocid) 400 mg inyectable	30% en agua/vaselina/alcohol	30%

Control de calidad y estabilidad de los parches:

Los parches deben elaborarse de forma que se obtenga una preparación homogénea, comprobar los caracteres organolépticos de la preparación.

Partiendo de la especialidad, Brajon y col recomiendan realizar cada preparación para un paciente y no conservar más de 24h (3).

Dado que la estabilidad de la mayoría de los parches no ha sido evaluada, lo óptimo sería la preparación próxima a la realización del test, si bien la Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos (GBPP) (15), para preparaciones no acuosas, establece una caducidad del 25% de la caducidad original, máximo 6 meses. Para preparaciones acuosas, el periodo de validez es la duración del tratamiento, máximo 30 días (excepto incompatibilidades) (17). Valorar en función del tipo de sustancia a testar.

4 CONCENTRACIONES Y DILUYENTES

En el 2013 la ENDA y la EAACI (2) publicaron unas recomendaciones sobre las concentraciones a utilizar de fármacos para test cutáneos con el fin de alcanzar una especificidad de al menos el 95% para antibióticos beta lactámicos, fármacos utilizados en cirugía, heparinas, sales de platino, medios de contraste, AINEs, productos biológicos.

Brajon y col publicaron en el 2014 (3) las concentraciones no irritantes para parches cutáneos de 89 fármacos junto con la concentración de principio activo en cada parche (en función de la especialidad de partida utilizada para la elaboración del parche).

Sin conocer la exacta concentración de principio activo en los parches, los resultados entre estudios realizados entre centros son difíciles de comparar.

En estudios multicéntricos de parches cutáneos sería conveniente usar la misma especialidad del fármaco o considerar solamente concentraciones de principios activos para conseguir la estandarización de procedimientos entre centros.

Araque P y col (12) describen un método para la elección del vehículo en función de la solubilidad del principio activo en agua, que facilite el contacto e incremente la penetración en la epidermis. Proponen el uso de la vaselina como vehículo lipofílico y como vehículo hidrofílico una mezcla de lanolina/vaselina 20/80 a 50/50.

Describen los parches elaborados por los autores de principios activos cuya preparación venía descrita en la bibliografía, así como de los principios activos no descritos en la literatura, indicando en ambos casos la especialidad de partida, concentración testada y solubilidad en agua de los principios activos.

Como otros autores destacan la importancia de realizar estudios multicéntricos para estandarizar los procedimientos.

Un referente clásico para establecer las concentraciones de fármacos para pruebas epicutáneas en parche es el libro de Anton C. De Groot (13). La 4ª edición de la publicación describe las concentraciones y vehículos para la realización de parches cutáneos de 4900 sustancias químicas.

En el capítulo 24 del *Tratado de Alergología de la SEAIC* (18), Lobera T y col describen las concentraciones de fármacos a utilizar para la realización de pruebas cutáneas y epicutáneas.

5 EJEMPLOS DE ELABORACIÓN DE PRUEBAS CUTÁNEAS

A continuación se presentan distintos ejemplos de *posibles* procedimientos de elaboración de pruebas cutáneas que representan algunos de los tipos de elaboración, según el producto de partida, que pueden presentarse en la práctica asistencial.

Amoxicilina 20 mg/ml Intradérmica / Prick

El servicio de Alergia solicita Amoxicilina 20 mg/ml para la realización de pruebas Prick /ID. Brokow y col (2) establecen para la Amoxicilina una concentración no irritante para pruebas ID/Prick de 20 mg/ml.

PROCEDIMIENTO DE TRABAJO:

Trabajar en CFLV según técnica aséptica.

- Reconstituir el vial de Amoxicilina 1 g (Clamoxyl®) con 5 ml de API. Agitar hasta obtener una solución transparente.
- Tomar 1 ml de la solución reconstituida y completar hasta 10 ml con cloruro sódico 0,9%.
- Transferir 5 ml a un vial topacio estéril.
- Cerrar y etiquetar.

ETIQUETADO: Indicar concentración, diluyente utilizado.

CADUCIDAD: Para concentraciones de 20 mg/ml la base de datos Stabilis 4.0 (<https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=31>) establece una estabilidad de 8 horas PL a 25°C. Otras referencias indican datos similares.

Se asigna una caducidad a la preparación de 8 h a TA. Preparar la misma mañana que se va a utilizar.

Trometamol Intradérmicas a 0,1 mg/ml, 0,01 mg/ml y 0,001 mg/ml

El Servicio de Alergia solicita la elaboración de Trometamol intradérmica a las diluciones indicadas como parte del protocolo para el estudio de pacientes con reacciones alérgicas a vacunas frente al COVID. El Servicio de Alergia agrupa a varios pacientes en el mismo día para realizarles las pruebas.

PROCEDIMIENTO DE TRABAJO

Extremar precauciones de limpieza para evitar contaminaciones cruzadas.

- Partir de materia prima de Trometamol. Preparar una solución 1 mg/ml en API.

En CFLH siguiendo técnica aséptica:

- Filtrar 10 ml de la solución 1mg/ml de trometamol por filtro de 0,2 micras.

A partir de dicha solución realizar diluciones seriadas 1/10, 1/100 y 1/1000 con cloruro sódico 0,9%.

- Envasar 5 ml de cada dilución preparada en vial topacio estéril a la vez que se filtra de nuevo por filtro de 0,2 micras.

- Cerrar los viales y etiquetar.

OBSERVACIONES: Por partir de una materia prima no estéril realizamos doble filtración esterilizante.

Según la matriz de riesgo de la GBPP se trata de una preparación de alto riesgo.

CADUCIDAD: por desconocer datos de estabilidad de las diluciones indicadas preparar el mismo día de la administración.

Tocilizumab Intradérmicas 2 mg/ml, 0,2 mg/ml, 0,02 mg/ml

El servicio de Alergia solicita para testar en una paciente la elaboración de Tocilizumab intradérmica a las diluciones indicadas según protocolo utilizado en la siguiente referencia bibliográfica: Tetu P, Hamelin A, Moguelet P, Barbaud A, Soria A. Management of hypersensitivity reactions to Tocilizumab. Clin Exp Allergy 2018; 48:749-52.

PROCEDIMIENTO DE TRABAJO

Trabajar en CFLH según técnica aséptica

- Partir de Tocilizumab 20 mg/ml (Roactemra®).
- Realizar diluciones seriadas 1/10, 1/100 y 1/1000 con cloruro sódico 0,9%.
- De cada dilución que se va preparando cargar unos 0,8 ml en jeringa de 1 ml. Tapar con tapón la jeringa y etiquetar.

CADUCIDAD: por desconocer datos de estabilidad de las diluciones indicadas preparar el mismo día de la administración.

Cetiol parche cutáneo 10%

El servicio de Dermatología solicita la elaboración de una batería de parches de sustancias presentes en un producto sospechoso de reacción alérgica en un paciente. El propio servicio proporciona las muestras e indica las concentraciones y vehículos a testar.

PROCEDIMIENTO DE TRABAJO

Extremar precauciones de limpieza para evitar contaminaciones cruzadas.

El cetiol se presenta como un líquido oleoso.

- Pesar 0,5 g de cetiol y adicionar a un mortero.
- Pesar 4,5 g de vaselina filante y adicionar de forma geométrica al mortero trabajando con el pistilo tras cada adición, hasta homogenización de la muestra.
- Envasar en jeringa de 20 ml.
- Cerrar la jeringa con tapón y etiquetar.
- Etiquetar indicando concentración y vehículo.

Comprobar homogeneidad y caracteres organolépticos del parche.

CADUCIDAD: Por desconocer la estabilidad del parche se prepara 24-48h antes de la realización del test y asignamos una caducidad de 7 días.

Polietilenglicol 2000 parche cutáneo 4%

El servicio de Alergia solicita la elaboración de Polietilenglicol 2000 parche epicutáneo como parte del protocolo para el estudio de pacientes con reacciones alérgicas a vacunas frente al COVID. El servicio agrupa a varios pacientes en el mismo día para realizarles las pruebas.

PROCEDIMIENTO DE TRABAJO

Extremar precauciones de limpieza para evitar contaminaciones cruzadas.

PEG 2000 ___0,4 g

API _____ 1 ml

Lanolina _____ 1 g

Vaselina filante _8 g

- Pesar el PEG y verter en un vaso de precipitados.
- Adicionar el API y disolver el PEG. Se obtiene una solución totalmente transparente.
- Cargar la solución obtenida en jeringa.
- Pesar la vaselina filante y la lanolina y adicionar a un mortero. Trabajar con el pistilo hasta que quede una mezcla totalmente homogénea.
- Adicionar poco a poco el PEG disuelto en el API a la mezcla de vaselina- lanolina, trabajando con el pistilo tras cada adición hasta incorporar toda la solución.
- Envasar en jeringa de 20 ml.
- Cerrar la jeringa con tapón y etiquetar.

Se obtiene una pomada perfectamente homogénea sin ninguna parte líquida.

Comprobar homogeneidad y caracteres organolépticos del parche.

OBSERVACIONES: etiquetar indicando concentración y vehículos utilizados (vaselina-lanolina).

Por la alta solubilidad del PEG se decide utilizar el vehículo lanolina-vaselina según la metodología de Arraque y col (12).

CADUCIDAD: Por desconocer la estabilidad del parche se prepara 24-48h antes de la realización del test y asignamos una caducidad de 7 días.

Levofloxacinó parche cutáneo 30%

PROCEDIMIENTO DE TRABAJO

Extremar precauciones de limpieza para evitar contaminaciones cruzadas.

Levofloxacinó 500 mg (Normon) _3 g

Vaselina líquida _____ 2,5 g

Vaselina filante _____ 4,5 g

- Triturar los comprimidos y tamizar para eliminar las cubiertas (también se pueden eliminar frotando el comprimido con una gasa con alcohol).

- Pesar el polvo necesario para elaborar el parche y adicionar a un mortero, triturar hasta polvo muy fino
- Pesar la vaselina líquida y la vaselina filante.
- Incorporar la vaselina líquida al mortero con el polvo de levofloxacino y trabajar con el pistilo hasta obtener una pasta homogénea.
- Adicionar la vaselina filante a la mezcla anterior y trabajar con el pistilo hasta obtener una mezcla homogénea.
- Envasar en jeringa de 20 ml.
- Cerrar la jeringa con tapón y etiquetar.

Comprobar homogeneidad y caracteres organolépticos del parche.

OBSERVACIONES: pesando los comprimidos, *calcular* la cantidad de principio activo presente en el parche al 30% de polvo de la especialidad. Partiendo de la especialidad comercial indicada, el parche al 30% contiene un 21 % de levofloxacino.

La concentración del parche coincide con la indicada como no irritante en las referencias bibliográficas 3 y 12.

En el etiquetado se debe indicar:

Especialidad de partida (levofloxacino Normon), concentración del parche (30%), vehículo del parche (vaselina líquida-vaselina filante), concentración de levofloxacino en el parche (21 %).

CADUCIDAD: Por desconocer la estabilidad del parche se prepara 24-48h antes de la realización del test y asignamos una caducidad de 7 días.

Carbamazepina parche cutáneo 1%

PROCEDIMIENTO DE TRABAJO

Extremar precauciones de limpieza para evitar contaminaciones cruzadas. Por su clasificación como medicamento peligroso (lista 2) (16) trabajar siguiendo las recomendaciones de manipulación para dichos medicamentos.

Carbamazepina (materia prima) _0,1 g

Vaselina líquida _____1 g

Vaselina filante _____8,9 g

- Pesar la carbamazepina y adicionar a un mortero.
- Pesar la vaselina líquida y la vaselina filante.
- Incorporar la vaselina líquida al polvo de carbamazepina y trabajar con el pistilo hasta obtener una mezcla homogénea.
- Adicionar la vaselina filante a la mezcla anterior y trabajar con el pistilo hasta obtener una mezcla perfectamente homogénea.
- Envasar en jeringa de 20 ml.
- Cerrar la jeringa con tapón y etiquetar.
- Comprobar homogeneidad y caracteres organolépticos del parche.

OBSERVACIONES: siempre que sea posible es más adecuado partir de la materia prima.

La ref 3 indica para la carbamazepina empezar con concentraciones más bajas (0,1%) por posibilidad de reagudizaciones, y aumentar según resultado a concentraciones hasta el 10% o el 30% según producto de partida. La ref 12 también referencia las concentraciones indicadas.

Se desarrolla en el ejemplo una de las posibles concentraciones a utilizar.

CADUCIDAD: Por desconocer la estabilidad del parche se prepara 24-48h antes de la realización del test y asignamos una caducidad de 7 días.

6 RESUMEN

La base de las pruebas cutáneas “in vivo” en alergia, es reproducir la reacción alérgica al contacto del alérgeno con la piel. Las pruebas *cutáneas in vivo* que ayudan a establecer el diagnóstico son:

- El prick test o intraepidérmica
- La intradérmica
- La prueba del parche o epicutánea, donde se incluye también el fotoparche

Consideraciones generales a tener en cuenta:

- En orden a validar los resultados recogidos en distintos centros, es recomendable que las pruebas cutáneas se realicen de acuerdo a guías comunes.
- Es importante *registrar* correctamente la metodología utilizada en la elaboración del test cutáneo con el fin de facilitar los estudios comparativos y de estandarización.
- La concentración del medicamento utilizada en el parche, prick test e intradérmicas *no debe ser irritante* cuando se aplica en la piel, para evitar falsos positivos.
- Aconsejable la elaboración de las muestras próxima a la realización del test excepto que conozcamos la estabilidad físico-química de las mismas. Seguir recomendaciones de asignación de caducidad de la GBPP. Valorar en función del tipo de sustancia a testar.
- Solo un resultado negativo de un test cutáneo no permite descartar una alergia a fármacos. Mientras que el valor predictivo de un test cutáneo positivo tiende a ser alto.

CONSIDERACIONES EN RELACIÓN A LA ELABORACIÓN

- Si el fármaco está disponible solo en comprimidos, cápsulas o formas tópicas, únicamente pueden realizarse parches cutáneos y en algunas ocasiones prick test, puesto que no se requiere esterilidad para dichas preparaciones; para test-intradérmicos son *imprescindibles* soluciones *estériles*.
- La forma parenteral del fármaco sospechoso, preferentemente la presentación intravenosa, debería utilizarse para elaborar las pruebas prick e intradérmicas.

Seguir los procedimientos habituales de elaboración de estériles y las recomendaciones específicas de manipulación del fármaco a preparar. Comprobar aspecto de la solución y ausencia de partículas.

- Parches cutáneos: pueden elaborarse a partir de la especialidad farmacéutica o a partir del principio activo.
- Consultar las concentraciones recomendadas en la bibliografía disponible.
- Los parches deben elaborarse de forma que se obtenga una preparación homogénea. Control de calidad aplicable a estas preparaciones: caracteres organolépticos, homogeneidad de las mismas.

7 BIBLIOGRAFIA

1. Alamar Martínez R, Sierra Talamantes C, Zaragoza Ninet V, Olaya Alamar V. Prick-test en el diagnóstico de alergia cutánea. *Enfermería dermatológica* 2012; 17: 23-33.
2. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic M, Barbaud A, Bilo MB et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013; 68: 702–712.
3. Brajon D, Menetre S, Waton J, Poreaux C, Barbaud A. Non-irritant concentrations and amounts of active ingredient in drug patch tests. *Contact Dermatitis* 2014; 71: 170–175.
4. Gonzalez Barcia M, Esteban Cartelle H. Formulación magistral en Alergología. En: Guadalupe Piñeiro. Aspectos prácticos de la Farmacotecnia en un Servicio de Farmacia. Situación actual. 1ª Ed. Madrid. Master Line & Prodigio S.L. 2011: 275-91.
5. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 45–51.
6. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*, 2001, 45, 321–328.
7. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015; 73 (4): 195-221.
8. Brockow K, Romano A. Skin Tests in the Diagnosis of Drug Hypersensitivity Reactions. *Current Pharmaceutical Design*, 2008, 14, 2778-2791.
9. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* 1999; 54(9): 999–1003. 10.1034/j.1398-9995.1999.00247
10. Hervella-Garcés M, García Gavín J, Silvestre-Salvador JF. The Spanish Standard Patch Test Series: 2016 Update by the Spanish Contact Dermatitis and Skin Allergy Research Group (GEIDAC). *Actas Dermosifiliogr* 2016; 107(7):559-566.
11. Carrascosa JM, Pastor-Nieto MA, Ruiz-González I, Silvestre JF, Borrego L, Gatica-Ortega ME, Giménez-Arnau AM. Patch testing during the Covid-19 pandemic: recomendations of the AEDV's Spanish Contact Dermatitis and Skin Allergy Research Group (GEIDAC). *Actas Dermosifiliogr* 2020; 111(8):650-654.
12. Araque Arroyo P, Ruiz León B, Burgos Montero A, Gómez Lluch T, Conde García MC, Nieto Sandoval M et al. Controversies in the conducting of drug patch testing. *Eur J Clin Pharm* 2016; 18 (1): 32-35.
13. Anton C. De Groot. Patch testing. Test concentrations and vehicles for 4900 chemicals. 4th Ed. Acdegroot publishing. 2018. ISBN/EAN 978-90-813233-4-5.

14. Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *British Journal of Dermatology* 2013; 168:555–562.
15. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria. Junio 2014. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e igualdad. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>
16. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene del trabajo (INSHT). Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Barcelona. INSHT. 2016.
17. Ramos B, Feal B, Garcia M. Pruebas de alergia y desensibilizaciones. Boletín informativo Farmacotecnia. Grupo de trabajo de farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Volumen 9. Número 2. 2021. [Consulta 1 Marzo 2023]. Disponible en: https://gruposedetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_2021-02_VOL9.pdf
18. Lobera-Labairu T, Padial-Vílchez MA, Guerrero-García MA, Audicana-Berasategui MT, GarcíaAbujeta JL. Concentraciones de principios activos y excipientes empleados para la realización de pruebas cutáneas y epicutáneas. En: Dávila I, Jáuregui I, Olaguíbel JM, Zubeldia JM, eds. *Tratado de Alergología SEAC*, España: 2ª edición, 2016;1657-95.



farmacotecnia

Grupo de trabajo Farmacotecnia de la sefh

18


**GESTIÓN EFICIENTE DE LA
INFORMACIÓN:
RECURSOS ELECTRÓNICOS
Y FUENTES DE INFORMACIÓN
EN LA UNIDAD DE FARMACOTECNIA**



Berta Montero Pastor

Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid



- 
- 1 INTRODUCCIÓN

 - 2 FUENTES DE INFORMACIÓN. CLASIFICACIÓN
 - 2.1. Pirámide de las “5s” de Alper y Haynes

 - 3 INFOXICACIÓN. OPTIMIZACIÓN DEL FLUJO DE INFORMACIÓN. CURACIÓN DE CONTENIDOS: HERRAMIENTAS PARA LA GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO
 - 3.1. Curación de contenidos

 - 3.2. Entorno personal de aprendizaje (PLE)

 - 3.3. Búsqueda eficiente de información científica

 - 3.3.1. Motores de búsqueda: buscadores y metabuscadores

 - 3.3.2. Automatización del proceso de captura de información

 - 3.4. Selección y evaluación de la información

 - 3.5. Almacenamiento y clasificación de la información

 - 3.6. Redes sociales como medio para la obtención y difusión de contenido científico

 - 4 RECURSOS ELECTRÓNICOS Y FUENTES DE INFORMACIÓN EN FARMACOTECNIA

 - 5 IDEAS CLAVE

 - 6 BIBLIOGRAFÍA

1 INTRODUCCIÓN

Los farmacéuticos, como todos los profesionales sanitarios, estamos obligados a estar continuamente actualizados. La gestión eficiente del conocimiento es una necesidad real en el ejercicio de nuestra profesión, ya que resulta clave para garantizar la calidad de la asistencia sanitaria que ofrecemos a nuestros pacientes.

Desde que apareciera internet, la creación y difusión de contenido han experimentado un crecimiento exponencial. Del mismo modo, han surgido nuevas tecnologías de la información y comunicación (TICs) que, dada su facilidad de uso, inmediatez y acceso casi universal, cualquier persona con un dispositivo con conexión a la red tiene acceso a esta información.

El gran volumen de información generada, así como la vertiginosa difusión de la misma, el tiempo limitado del que se dispone diariamente para la formación y la necesidad de resolver dudas y consultas durante el curso del trabajo asistencial, obligan al farmacéutico a conocer qué fuentes son las más adecuadas y cómo obtener información relevante de las mismas. También resulta de gran importancia disponer de herramientas y criterios adecuados para evaluar la calidad de la información obtenida.

2 FUENTES DE INFORMACIÓN. CLASIFICACIÓN

Las fuentes de información pueden clasificarse atendiendo a diversos criterios. Una de las más extendidas clasifica las fuentes de información en función del origen de su contenido, distinguiendo tres categorías: primarias, secundarias y terciarias.

Las fuentes de información primarias proporcionan información original, siendo, normalmente, el resultado de una investigación. En este grupo se incluyen los artículos (originales, originales breves, casos clínicos, ...) y los informes científicos.

Las fuentes de información secundarias son aquellas que resumen, indexan y clasifican la información de las fuentes primarias, ya sea como referencias bibliográficas, resúmenes, o bases de datos (BBDD).

Las fuentes de información terciarias corresponderían a los libros, manuales, formularios o guías de práctica clínica. Recopilan y evalúan la información, contrastándola con lo publicado en las fuentes de información primaria.

Otras formas de clasificar a las fuentes de información hacen referencia a su formato (impreso o electrónico), a la forma en la que se produce la comunicación (oral o escrita) o a la procedencia de la información (documental, institucional, personal).

Con el desarrollo de nuevas tecnologías de la información y comunicación (TICs) y el avance de la medicina basada en la evidencia (MBE), han aparecido nuevos recursos biomédicos difícilmente clasificables según los criterios anteriormente mencionados.

En este sentido, Brian Haynes, uno de los impulsores del *Evidence-Based Medicine Working group*, en 2001, propuso un modelo piramidal para clasificar las distintas fuentes de información en base a su utilidad y propiedades para la toma de decisiones en salud.

2.1 PIRÁMIDE DE LAS “5S” DE ALPER Y HAYNES

Desde la aparición de la primera clasificación desarrollada por Haynes, la pirámide de evidencia ha sufrido varias modificaciones. En 2001, el modelo estaba formado por cuatro escalones (pirámide de las “4S”): *Systems*, *Synopses*, *Syntheses* y *Studies*.

En 2006 modificó la pirámide, añadiendo un estrato más: *Summaries* (pirámide de las “5S”). En el año 2011, realizó una nueva modificación, dividiendo *Synopses* en *Synopses of Studies* y *Synopses of Syntheses*, dando lugar a la pirámide de las “6S”.

La última modificación de este sistema de clasificación fue realizada por Alper y Haynes en 2016, volviendo nuevamente a una pirámide de “5S”. Los escalones de esta pirámide son, de abajo a arriba:

1. Estudios (*Studies*): indexan artículos biomédicos originales. Corresponderían a las fuentes de información primaria.
2. Revisiones sistemáticas (*Systematic Reviews*): utilizan un protocolo riguroso de búsqueda y evaluación de estudios que responden a una única pregunta de investigación. Si es posible, los resultados de los estudios son sometidos a un metaanálisis que proporcione un único conjunto de resultados. Lo ideal es que la revisión sistemática describa la pregunta de investigación, la población de estudio, los resultados y las medidas u otros hallazgos que contribuyan a la construcción de la evidencia. En este grupo se incluyen también las *System Sinopses*, que analizan la calidad metodológica de la revisión y la relevancia de los resultados para la práctica clínica.
3. Recomendaciones elaboradas sistemáticamente – Guías de práctica clínica (*Systematically Derived Recommendations -Guidelines-*): son directrices elaboradas por grupos de expertos con experiencia tanto en el método de elaboración como en el contenido de estas. Constituyen recomendaciones de práctica clínica que integran información procedente de diversas fuentes, principalmente revisiones sistemáticas. Están especializadas y pueden estar relacionadas con la prevención, el diagnóstico, el pronóstico o el tratamiento de un determinado problema de salud.
4. Resúmenes de referencia clínica (*Synthesised Summaries for Clinical Reference*): Se trata de resúmenes abreviados y fáciles de usar que integran la evidencia de diferentes fuentes, cuya característica principal es la actualización constante.
5. Sistemas (*Systems*): son herramientas informáticas de apoyo a la toma de decisiones, en las que se puede obtener información basada en la evidencia y adaptada a las características de los pacientes. Son los llamados *Evidence Based Medicine electronic Decision Support* (EBMeDS)

En la pirámide, los niveles ascendentes implican un menor volumen de información, pero un mayor grado de procesamiento de la misma. Esto supone que en la búsqueda de una respuesta a una pregunta clínica será más rápida y eficiente cuanto más evolucionado sea el nivel donde se encuentre la información.

Ilustración 1: Pirámide de las «5S» de Alper y Haynes con ejemplos



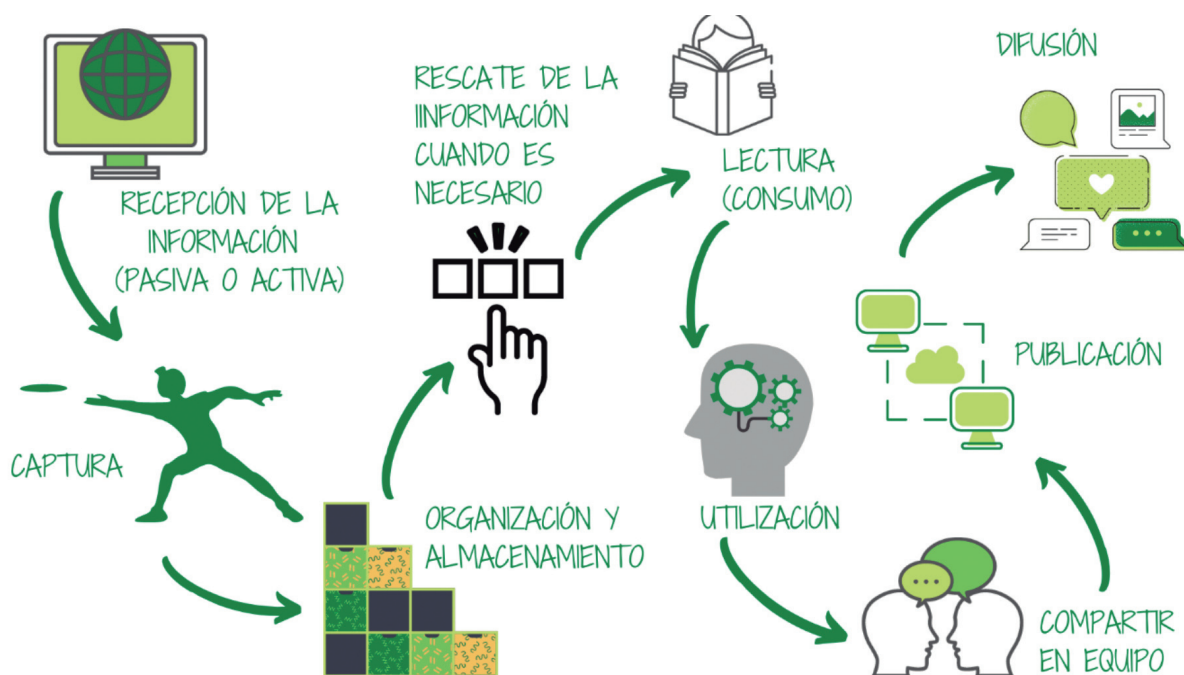
3 INFOXICACIÓN. OPTIMIZACIÓN DEL FLUJO DE INFORMACIÓN. CURACIÓN DE CONTENIDOS: HERRAMIENTAS PARA LA GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO

Este nuevo estado de hiperconexión está caracterizado por:

1. La elevada velocidad de aparición y recambio de información científica que obliga a una actualización continua que, junto con la capacidad limitada de memoria y la falta de tiempo suficiente para la formación, dificultan el aprendizaje y la aplicación inmediata de los conocimientos más actualizados a la práctica diaria.
2. La necesidad diaria de resolución de preguntas y consultas durante la práctica clínica diaria junto con la dificultad para predecir las necesidades de información que puedan surgir en el día a día.
3. El desarrollo de recursos y herramientas digitales de gestión de la información que obligan al farmacéutico a adquirir nuevas competencias en lo que a gestión del conocimiento se refiere.

En este contexto, puede tener lugar una paradoja de la información: la infoxicación. Es tal la cantidad de información que recibimos que nos abruma, de forma que no somos capaces de analizar y comprender la información que necesitamos cuando la necesitamos. Para prevenir este fenómeno y mejorar nuestras competencias de gestión del conocimiento, es necesario conocer y optimizar el flujo de información científico-sanitaria.

Ilustración 2: Flujo de información científico-sanitaria



3.1 CURACIÓN DE CONTENIDOS

La curación de contenidos (*content curation*) es una técnica que consiste en seleccionar la información relevante, filtrarla, organizarla, otorgarle un valor adicional y difundirla. Guayar y Leiva proponen un método de las “4S” para la curación de contenido, que corresponden a:

1. *Search* (buscar): realización de búsquedas eficientes.
2. *Select* (seleccionar): selección de la información considerada relevante y de calidad.
3. *Sense making* (análisis): analizar la información seleccionada y transformarla en algo que nos resulte de utilidad.
4. *Share* (compartir): dar difusión a la información seleccionada y al análisis y transformación que hemos realizado sobre la misma.

3.2 ENTORNO PERSONAL DE APRENDIZAJE (PLE)

La creación de un Entorno Personal de Aprendizaje (en inglés, *Personal Learning Environment* -PLE-) constituye el primer paso hacia la gestión eficiente de la información científica. Un PLE es el conjunto de fuentes de información, herramientas, conexiones y actividades que cada persona utiliza de forma asidua para obtener información y aprender.

Antes, los PLE estaban constituidos por libros, otros documentos en formato papel o la información que se obtenía por los medios de comunicación tradicionales. Actualmente, el desarrollo de herramientas digitales ha modificado la composición de los PLE e incrementado su complejidad.

Aunque los PLE tienen una estructura variable en función del usuario, en rasgos generales, disponen, al menos, de tres elementos:

1. Fuentes de información.
2. Herramientas que permitan el procesamiento de la información obtenida y crear contenidos para aprender.
3. Red Personal de Aprendizaje (Personal Learning Network): formado por aquellos profesionales o colectivos con los que compartimos nuestro conocimiento y experiencias. Son las redes sociales, foros, comunidades virtuales o entornos colaborativos.

Una de las herramientas web más utilizada para la creación de un PLE es Symbaloo (<https://www.symbaloo.com/>). En Symbaloo el acceso a las diferentes fuentes de información se organiza en forma de enlaces a la dirección web de estas. Es posible crear distintas pestañas (*webmixes*) que nos permiten organizar la información por temas, por ejemplo.

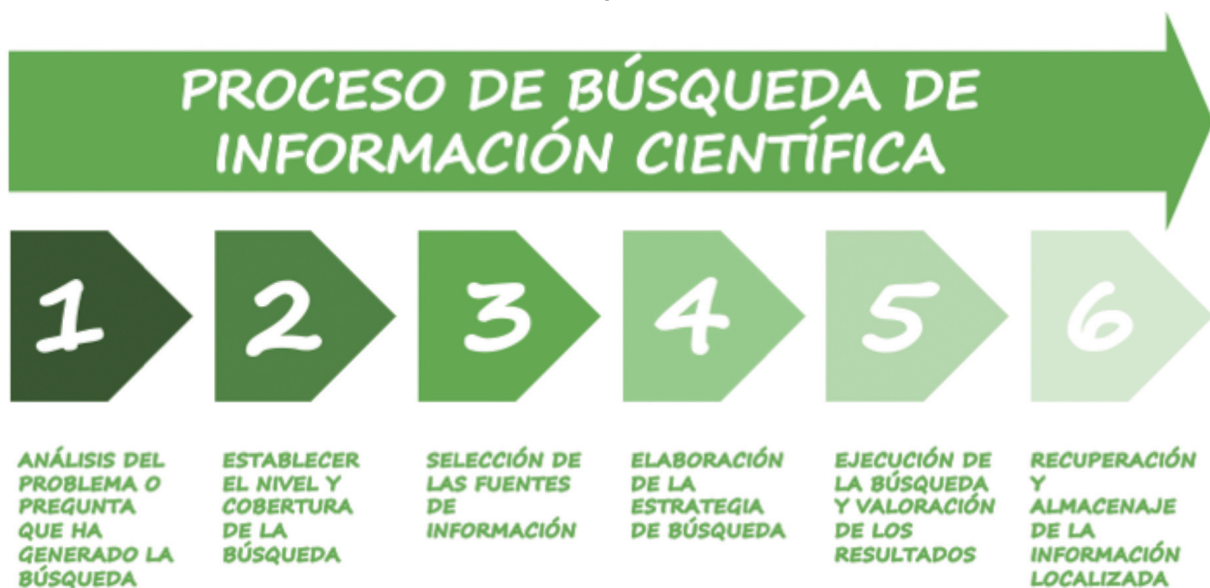
En nuestros *webmixes* debemos incorporar únicamente aquellas fuentes de información que consideremos relevantes y de calidad, según criterios de fiabilidad y de evidencia científica. Por otra parte, estas fuentes deben someterse a un mantenimiento periódico, de forma que podamos revisar el contenido, incluir nuevas, sustituirlas o eliminarlas.

El uso de Symbaloo está bastante extendido en el mundo educativo. En el caso de la Farmacia Hospitalaria, ya es habitual encontrar *webmixes* creados por especialistas, servicios de farmacia o grupos de trabajo. El grupo de Farmacotecnia de la SEFH también dispone de su propio *webmix* de acceso público, que ofrece enlaces a recursos y fuentes de información relacionados con la Formulación Magistral (<https://www.symbaloo.com/mix/farmacotecnia1>).

3.3 BÚSQUEDA EFICIENTE DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA

Aunque aparentemente es una gran ventaja el disponer de un gran volumen de información, también tiene sus inconvenientes como la falta de organización y estructura de la información o la distinta calidad de la misma, lo que dificulta la búsqueda y selección de información científica de interés. Por ello, es importante disponer de una estrategia de búsqueda que nos permita seleccionar información relevante y de calidad.

Ilustración 3: Proceso de búsqueda de información científica



Una búsqueda bibliográfica es el procedimiento que nos permite localizar en una serie de fuentes distintas, un conjunto de documentos y de información necesarios para resolver el problema o pregunta de investigación que se nos plantee.

Debemos tener en cuenta que no existe una metodología de búsqueda ideal, pudiendo existir distintas posibilidades de búsqueda, aunque algunas serán más exhaustivas que otras. Lo que sí constituye uno de los puntos clave en la búsqueda de información científica es la elaboración de una pregunta de investigación lo más adecuada posible.

Uno de los métodos más empleados para la realización de preguntas clínicas es la metodología PICO, la cual estructura la pregunta de investigación en cuatro componentes:

1. *Patient* (paciente): descripción de la población objeto de la respuesta.
2. *Intervention* (intervención): selección de la acción a realizar (método diagnóstico, tratamiento).
3. *Comparison* (comparación): alternativa con la que se quiere comparar la intervención seleccionada.
4. *Outcomes* (resultados): selección de los resultados esperados tanto de la intervención como del comparador.

3.3.1 MOTORES DE BÚSQUEDA: BUSCADORES Y METABUSCADORES

Los motores de búsqueda o buscadores web son sistemas informáticos que buscan todo tipo de información publicada en internet, almacenándola en una base de datos para proporcionar al usuario la información solicitada. No todos los buscadores son iguales, cada uno realiza su función de manera específica, accediendo a distintas BBDD, tienen diferente capacidad de búsqueda y tiempo de actualización.

Los metabuscadores carecen de base de datos propia. Estos surgen para evitar los problemas que genera la diversidad de motores de búsqueda y las diferencias entre sus BBDD. Recopilan la información de diversos motores de búsqueda y ofrecen un resultado general de la consulta realizada. Es decir, realizan una depuración de los resultados obtenidos, eliminando los repetidos y ordenando los enlaces.

Tabla 1: Buscadores y metabuscadores en Ciencias de la Salud

MOTORES DE BÚSQUEDA		
BUSCADOR	DIRECCIÓN	CARACTERÍSTICAS
GOOGLE ACADÉMICO	https://scholar.google.es/	Buscador de Google especializado en recursos académicos
MEDSCAPE	https://www.medscape.com/	Recupera información de la BBDD Medscape
PUBMED	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/	Motor de búsqueda de la BBDD Medline y de otros recursos bibliográficos
METABUSCADORES		
METABUSCADOR	DIRECCIÓN	CARACTERÍSTICAS
GOOGLE	https://www.google.com/	Metabuscador generalista más utilizado
EPISTEMONIKOS	https://www.epistemonikos.org/es	Metabuscador de MBE
EVID@EASY	https://bvsalud.org/evideasy/	Herramienta de búsqueda guiada de evidencia en las bases de datos de la Biblioteca Virtual de Salud
TRIPDATABASE	https://www.tripdatabase.com	Especializado en MBE. Recoge información de más de 15 bases de datos

3.3.2 AUTOMATIZACIÓN DEL PROCESO DE CAPTURA DE INFORMACIÓN

Una de las herramientas que nos va a permitir facilitar y automatizar el proceso de búsqueda de información científica es el *Really Simply Syndication* (RSS).

RSS facilita el acceso automatizado a la información contenida en un sitio de internet, mostrando un índice de contenidos. Proporciona a los usuarios que se han suscrito a la fuente, información actualizada frecuentemente.

Los lectores de RSS o agregadores (*feed readers*) son programas que permiten leer fuentes de RSS. Permiten acceder a las novedades de uno o varios sitios web sin necesidad de entrar en ellos, de forma rápida y fácil.

Son agregadores web comúnmente utilizados:

1. Feedly (<https://feedly.com/>): ofrece tres tipos de suscripción (FREE, PRO y TEAM). Su uso es bastante sencillo y permite organizar la información de forma que le resulte más cómoda al usuario.
2. Netvibes (<https://www.netvibes.com/en>): cuenta con dos tipos de suscripción (gratuita y de pago). Mucho más completo y complejo que Feedly, se comporta como una plataforma de publicación estructurada en distintas solapas en las que pueden añadirse distintas funcionalidades, entre ellas, lectores de RSS.

Symbaloo, mencionado anteriormente, también puede utilizarse como lector de RSS, aunque sus funcionalidades en este sentido están mucho más limitadas.

3.4 SELECCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Existe una enorme variabilidad de conceptos de calidad de los sitios web de salud y estos tienen cierto componente subjetivo. Una definición de esta, la proporcionan Fennell y col. expresándolo como aquellos sitios web de salud bien diseñados, que harían que los usuarios tengan un buen recuerdo y una actitud favorable hacia los mismos y cuya información sea relevante, legible y eficaz para mejorar el conocimiento médico.

Diversos autores han propuesto diferentes modelos para evaluar la calidad de los sitios web de salud. Provost y col. desarrollaron y validaron "*WebMedQual*" suponiendo un primer paso en la evaluación y estandarización de la calidad. Consta de 8 categorías, 8 subcategorías, 95 ítems y 3 ítems suplementarios para evaluar la calidad del sitio web agrupados en: contenido, autoría, diseño, accesibilidad y disponibilidad, enlaces, ayuda al usuario, confidencialidad y privacidad y comercio electrónico. Lo interesante de este modelo es que proporciona al final una puntuación numérica, que evalúa objetivamente la calidad.

Tao y col. establecen un marco para la evaluación de la calidad de la información de los sitios web de salud orientada a la experiencia del usuario. Agrupan las características que definen la calidad de la información en cinco dimensiones principales:

1. Exactitud o precisión de la información: grado de concordancia de la información proporcionada con la mejor evidencia disponible o con la práctica clínica generalmente aceptada.
2. Integridad de la información: la proporción de elementos definidos a priori que cubre el sitio web; el alcance de la información.

3. Profundidad de la información: nivel de detalle de la información.
4. Comprensibilidad: legibilidad de la información. El uso de lenguaje sencillo, presencia de datos en el texto, explicación de conceptos y definición de acrónimos, presentación de datos e inclusión de gráficos o imágenes contribuyen a la comprensibilidad de la información.

Sin embargo, estos mismos autores concluyen que, en la evaluación de la calidad global de un sitio web de salud deben tenerse en cuenta otros aspectos además de la calidad de la información que este proporciona. Así los criterios propuestos por Dávila Pousa en la edición anterior de este manual, permiten hacer una evaluación global de la calidad de un sitio web de salud.

Tabla 2: Criterios para la evaluación de la calidad de la información científica en internet. Adaptado de Dávila-Pousa

CREDIBILIDAD	AUTORÍA	¿Quién es el autor de este contenido? ¿Es un experto en la materia? ¿Lo citan otros autores? ¿Pertenece a alguna organización o sociedad científica?
	CONTEXTO	¿Cuál es la procedencia de esta información? ¿Existe patrocinio comercial o publicidad?
	REFERENCIAS	¿Contiene referencias a fuentes de prestigio reconocido?
	PROCESO DE REVISIÓN EDITORIAL	¿Qué control de calidad hace el editor? ¿Dispone de un proceso de revisión? ¿Quién revisa el contenido que se publica?
CONTENIDO	PRECISIÓN	¿Trata el tema de forma superficial? ¿Menciona a otras fuentes? ¿Proporciona datos concretos? ¿La exposición es clara, exacta y precisa? ¿La expresión es correcta? ¿Hay errores lingüísticos? ¿Hay una separación claramente diferenciable entre opinión e información?
	EXHAUSTIVIDAD	¿El documento es relevante? ¿Las afirmaciones están lo suficientemente argumentadas y documentadas? ¿Presenta varios puntos de vista? ¿Omite información esencial o resultados negativos?
	SISTEMATIZACIÓN	¿Trata de manera sistemática y jerarquizada la información?
	ACTUALIZACIÓN	¿Están disponibles y visibles las fechas de publicación y posteriores actualizaciones?
DISEÑO	ACCESIBILIDAD	¿Existen limitaciones que impidan el acceso a la información en función de sus condiciones físicas?
	NAVEGABILIDAD	¿Es fácil el desplazamiento y la orientación dentro del sitio web?
	FUNCIONALIDAD	¿Es fácil encontrar la información buscada en el sitio web? ¿Es posible recuperarla con facilidad y/o guardarla?
INTERACTIVIDAD	ORIENTACIÓN AL USUARIO	¿Contiene secciones interactivas?
	OPCIONES DE OPERATIVIDAD	¿Es posible modificar el contenido, organizarlo o seleccionarlo en función de las preferencias del usuario?
	PERSONALIZACIÓN	¿Es posible personalizar el acceso al sitio web?

3.5 SELLOS DE CALIDAD Y CERTIFICACIONES

En el proceso de evaluación de la calidad de los sitios web de salud, diversas organizaciones han desarrollado sellos y certificaciones, aunque, dada la elevada proliferación de sitios webs, blogs y perfiles en redes sociales de profesionales sanitarios, cada vez es más frecuente que dichos sitios prescindan de someterse a un proceso de certificación.

Un sello de calidad no es más que un distintivo o logotipo que informa del compromiso del sitio web con el cumplimiento de unos mínimos requisitos de calidad y código de conducta. Sin embargo, la utilización de este tipo de certificaciones también presenta inconvenientes tales como:

1. Existe gran variabilidad de criterios y estándares de calidad entre sellos.
2. Los sellos revisan la autoría, fecha de publicación, citación de fuentes, ... pero no revisan el contenido publicado.
3. Puede que la vigencia del sello haya expirado, pero siga apareciendo en el sitio web, de forma que puede confundir a los usuarios. También es frecuente que los organismos que otorgan estos sellos no dispongan de un listado de los sitios web acreditados o que este listado no esté actualizado.

Tabla 3: Sellos de calidad de páginas web sanitarias.
Modificado de Padilla-Garrido y col

SELLO	ORGANISMO	ÁMBITO DE CERTIFICACIÓN	DIRECCIÓN WEB
Acreditación de Webs de Interés Sanitario (WIS)	PortalesMedicos, S.L.	Páginas web sanitarias	https://www.portalesmedicos.com/web_interes_sanitario/
Health Website Accreditation	Utilization Review Accreditation Commission (URAC)	Páginas web sanitarias	https://www.urac.org/accreditation-cert/health-website-accreditation/
HONcode	Health on the Net Foundation (HON)	Páginas web sanitarias	https://www.hon.ch/en/certification.html
Web Médica Acreditada (WMA)	Colegio Oficial de Médicos de Barcelona	Páginas web sanitarias con responsables y/o colaboradores médicos	https://wma.comb.es/es/home.php
Web Sanitaria Acreditada (SEA-FORMEC)	Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos de España	Páginas web sanitarias	https://www.seaformec.es/acreditacion_paginas_web

3.6 ALMACENAMIENTO Y CLASIFICACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Una vez obtenida y seleccionada la información, es importante disponer de herramientas que nos permitan su almacenamiento y organización, de forma que esta sea fácilmente recuperable en el momento en el que la necesitemos.

Los gestores bibliográficos permiten organizar la bibliografía que hayamos seleccionado. También facilitan el proceso de citación en la realización de trabajos de investigación con la creación automática de la bibliografía, así como la utilización de distintos estilos de citación. Entre los gestores bibliográficos disponibles, destacamos:

1. Mendeley (<https://www.mendeley.com/>): de uso gratuito. Dispone de aplicación web y de escritorio. Gestiona y permite compartir referencias (dispone de una red social online para investigadores), así como la realización de búsquedas y también la colaboración en línea. También cuenta con un *plugging* (*Mendeley cite*) que permite la incorporación de citas en el procesador de texto (*Word, Pages, ...*) y otro que permite la exportación de citas bibliográficas directamente desde el navegador de internet.
2. Zotero (<https://www.zotero.org/>): es un programa de software libre. Al igual que Mendeley, dispone de un *plugging* que permite citar directamente desde el navegador y otro (*Write&Cite*) que permite la incorporación de la bibliografía desde el procesador de texto.
3. Endnote (<https://endnote.com/>): dispone de versión online y de escritorio. Permite gestionar hasta diez mil referencias bibliográficas y, al igual que los anteriores, dispone de un *plugging* para la incorporación de las citas directamente en el procesador de texto. A dife-

rencia de los anteriores, es necesario el pago para obtener una licencia de uso, aunque algunas instituciones y bibliotecas disponen de suscripción al servicio online.

Existen otras aplicaciones que pueden contribuir a almacenar y organizar la información, al margen de los gestores bibliográficos, como pueden ser:

1. Servicios de almacenamiento en la nube: constituyen un tipo de almacenamiento externo, que protege la información en un servidor a distancia y cuyo mantenimiento es responsabilidad de un tercero. La ventaja principal es que la información está accesible desde cualquier dispositivo, de forma que no tenemos que preocuparnos de guardarla en el disco duro del ordenador o en otros dispositivos de almacenamiento.

Tabla 4: Servicios de almacenamiento en la nube

APLICACIÓN	ALMACENAMIENTO	OBSERVACIONES
MICROSOFT ONEDRIVE https://www.microsoft.com/es-es/microsoft-365/onedrive/online-cloud-storage	Desde 5 GB	Permite el trabajo en línea en las aplicaciones online de Office. Muy útil para trabajos colaborativos
GOOGLE DRIVE https://www.google.com/intl/es_es/drive/	Desde 15 GB	Permite el trabajo en línea en las aplicaciones desarrolladas por Google
AMAZON CLOUD DRIVE https://www.amazon.es/gp/feature.html?ie=UTF8&docId=1000657453	Desde 5 GB	Servicio de 5GB de almacenamiento para todos los clientes de Amazon
APPLE ICLOUD https://www.icloud.com/	Desde 5 GB	Para usuarios de Apple Permite el trabajo en línea
MEGA https://mega.io/	Desde 20 GB	Ofrece un gran espacio de almacenamiento en su versión gratuita. Muy útil para compartir archivos de gran tamaño
DROPBOX https://www.dropbox.com/	Desde 2 GB	Dispone de funcionalidades para la transferencia de archivos de gran tamaño o la obtención de firmas online, aunque la mayoría de ellas solo están disponibles en la versión de pago

2. Aplicaciones de notas: permiten guardar de forma rápida ideas, páginas web, artículos u otros documentos para poder acceder a ellos posteriormente. Actualmente, todos los smartphones cuentan con su propia versión de toma de notas. También están disponibles en el mercado numerosas aplicaciones, algunas gratuitas, otras de pago, con diferentes características.
3. *Bookmarks* (marcadores sociales): son plataformas que permiten capturar organizar, administrar y compartir páginas web y archivos online. Los contenidos están accesibles desde cualquier plataforma digital con acceso a internet. Estas herramientas funcionan como red social de contenidos, de forma que los demás usuarios pueden tener acceso a los recursos guardados en la misma. Un ejemplo de marcador social lo constituiría la creación de listas de perfiles en *Twitter* o los tuits marcados como “*Fav*” (me gusta) por un perfil concreto, que son accesibles al resto de usuarios.

3.7 REDES SOCIALES COMO MEDIO PARA LA OBTENCIÓN Y DIFUSIÓN DE CONTENIDO CIENTÍFICO

Las redes sociales son estructuras creadas en internet por organizaciones o personas que establecen lazos en base a intereses o valores comunes. Estas permiten compartir información entre personas que dispongan de una cuenta en las mismas. Aunque su uso original pudiera estar orientado hacia el público general, con el tiempo, han surgido nuevos usos de las mismas.

Esta capacidad para compartir información ha resultado clave para captar la atención de la comunidad científica y de profesionales sanitarios.

Entre las redes sociales utilizadas por la comunidad científica, destacan:

1. Twitter (<https://twitter.com/>): es una red social y un servicio de *microblogging* para la comunicación en tiempo real. Actualmente, es la red social más popular entre los profesionales sanitarios. El formato de esta red hace posible que los profesionales sanitarios puedan compartir información científica, puedan intercambiar ideas, facilita la formación y el desarrollo profesional y permite ampliar redes y contactos en torno a temas especializados de interés. De sus características, cabe destacar la posibilidad de hacer listas sobre temáticas específicas de usuarios a quien seguir, la captura de información a través de la opción "Fav", y la búsqueda de información semántica o utilizando sus famosos *hashtags* (etiquetas, palabras, grupos de palabras o combinaciones de letras, números y símbolos precedidas con el símbolo #).
2. Researchgate (<https://www.researchgate.net/>): es una red social y una herramienta de colaboración entre científicos. Dispone, entre otras funcionalidades, de un motor de búsqueda semántica que ofrece resultados de artículos científicos de una base de datos que contiene más de 35 millones de registros, foros o grupos de trabajo. Por otra parte, con la creación del perfil personal, Researchgate ofrece al usuario grupos de interés, personas y literatura afín al perfil o a los intereses registrados. La sección "Questions & Answers" (preguntas y respuestas) es una de las más valoradas por los usuarios, ya que en ella pueden encontrarse soluciones a problemas de investigación. Tanto las preguntas como las respuestas son formuladas por los usuarios.

4

RECURSOS ELECTRÓNICOS Y FUENTES DE INFORMACIÓN EN FARMACOTECNIA

Este apartado ofrece una selección de recursos tanto generales como especializados en Farmacotecnia que pueden constituir la base para la creación de un PLE en este campo. Es recomendable que, en el momento de lectura de este documento, los enlaces a los diferentes sitios web sean revisados para garantizar la vigencia de estos.

Tan importante como disponer de una amplia y variada lista de recursos, resulta la organización de los mismos, ya que facilitará y agilizará la búsqueda de información. La organización y clasificación presentada en este capítulo pretende ir de lo más generalista a lo más concreto, intentando asemejarse a lo que sería el proceso natural de búsqueda de información para la elaboración de una nueva fórmula magistral. Dentro de cada apartado, las referencias están organizadas atendiendo al tipo de fuente de información que son.

En algunos casos puede encontrarse que alguna de las fuentes de información podría englobarse en diferentes apartados, en este caso, animamos al lector a que, en el desarrollo de su ejercicio profesional, estructure la información de la forma en la que mejor se adapte a su PLE.

Ilustración 4: Clasificación de recursos electrónicos y fuentes de información en Farmacotecnia

GENERALES

-  RECURSOS BIBLIOGRÁFICOS
-  FUENTES DE INFORMACIÓN SOBRE MEDICAMENTOS
-  ASPECTOS GENERALES EN LA ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS
-  ELABORACIÓN ESTÉRIL
-  EXCIPIENTES
-  LABORATORIOS, MATERIAS PRIMAS Y PRODUCTOS QUÍMICOS
-  ORGANISMOS OFICIALES, SOCIEDADES CIENTÍFICAS Y ASOCIACIONES PROFESIONALES
-  SEGURIDAD EN LA MANIPULACIÓN DE MEDICAMENTOS PELIGROSOS

ESPECÍFICOS

-  CUIDADOS PALIATIVOS
-  DERMATOLOGÍA
-  ENFERMEDADES RARAS
-  OFTALMOLOGÍA
-  PEDIATRÍA

TEMA	TIPO DE RECURSO	TÍTULO	DESCRIPCIÓN
RECURSOS BIBLIOGRÁFICOS	BBDD, BIBLIOTECAS Y PLATAFORMAS	Biblioteca Cochrane	https://www.cochranelibrary.com/es/
		Biblioteca virtual de salud	https://bvsalud.isciii.es
		EBSCO ^a	https://www.ebsco.com/es
		EMBASE	https://www.embase.com/
		Medline	https://www.nlm.nih.gov/medline/index.html
		Scielo	https://scielo.org/es/
		Proquest	https://www.proquest.com/
		Web of Science (WOS)	https://clarivate.com/webofsciencegroup/solutions/web-of-science/
		Wiley Online Library (WOL)	https://onlinelibrary.wiley.com/
	REVISTAS	Farmacia Hospitalaria	https://www.sefh.es/revista-farmacia-hospitalaria.php
		Revista de la OFIL (Organización de Farmacéuticos Ibero-latinoamericanos)	https://www.ilaphar.org/
		European Journal of Hospital Pharmacy	https://ejhp.bmj.com/
		International Journal of Pharmaceutical Compounding	https://ijpc.com/
		American Journal of Health System Pharmacy	https://academic.oup.com/ajhp
		Contemporary Compounding (columna del US Pharmacy)	https://www.uspharmacist.com/department/contemporary-compounding
		The Annals of Pharmacotherapy	https://journals.sagepub.com/home/aop
		The Canadian Journal of Hospital Pharmacy	https://www.cjhp-online.ca/index.php/cjhp
		Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy	https://www.degruyter.com/journal/key/ptph/html
		The International Journal of Pharmaceutics	https://www.journals.elsevier.com/international-journal-of-pharmaceutics
Pharmaceutical Development and Technology	https://www.tandfonline.com/toc/iphd20/current		

TEMA	TIPO DE RECURSO	TÍTULO	DESCRIPCIÓN	
FUENTES DE INFORMACIÓN SOBRE MEDICAMENTOS	LIBROS Y DOCUMENTOS	MARTINDALE: THE COMPLETE DRUG REFERENCE	<i>Buckingham R, Martindale W. Martindale: the complete drug reference. 40 Ed. London Pharmaceutical Press. 2020 ISBN: 9780857113672</i>	
		REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY	<i>Remington. The science and practice of pharmacy. 23 Ed. Adebayo Adejare. 2020. ISBN: 9780128200070</i>	
	BBDD DE AGENCIAS REGULADORAS	CIMA: Centro Online de medicamentos Autorizados de la AEMPS	https://cima.aemps.es/	
		Aplicación de Medicamentos en Situaciones Especiales de la AEMPS	https://mse-piloto-info.aemps.es/mse/login	
		Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)	https://www.ema.europa.eu/en/medicines	
		Medicamentos autorizados por la Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)	https://products.mhra.gov.uk/	
		Drugs@FDA. Medicamentos autorizados por la Food and Drugs Administration (FDA)	https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm	
	OTRAS BBDD SOBRE MEDICAMENTOS	MICROMEDEX	https://www.micromedexsolutions.com/	
		Vademecum Internacional	https://www.vademecum.es/	
		AHFS Drug Information	https://www.ahfsdruginformation.com/	
		Drugbank	https://www.drugbank.com/	
		Drug Information Online	https://www.drugs.com/	
		RxList. The internet drugs index	https://www.rxlist.com/	
		Cancer Drug Manual	http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual	
	ORGANISMOS OFICIALES, SOCIEDADES CIENTÍFICAS Y ASOCIACIONES PROFESIONALES	LIBROS Y DOCUMENTOS	TRATADO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA I, II y III	<i>Martínez Pacheco R. Tratado de Tecnología Farmacéutica. Volumen I: Sistemas farmacéuticos. Editorial Síntesis. 2016 Madrid. ISBN: 9788490770986</i> <i>Martínez Pacheco R. Tratado de Tecnología Farmacéutica. Volumen II: Operaciones básicas. Editorial Síntesis. 2016 Madrid. ISBN: 9788490771020</i> <i>Martínez Pacheco R. Tratado de Tecnología Farmacéutica. Volumen III: Formas de dosificación Editorial Síntesis. 2017 Madrid. ISBN: 9788490771037</i>
			TRISSEL'S STABILITY OF COMPOUNDED FORMULATIONS	<i>Trissel L, Ashworth L, Aswort, J. Trissel's Stability of Compounded Formulations. 6 Ed. American Pharmacists Association. 2018. ISBN: 9781582122960</i>
			ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA FARMACOTECNIA EN UN SERVICIO DE FARMACIA	https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/index.php/libros
			A PRACTICAL GUIDE TO CONTEMPORARY PHARMACY PRACTICE	Judith E. Thompson. A Practical Guide to Contemporary Pharmacy Practice. 3ª Ed. 2009. Lippincott Williams & Wilkins
			PRACTICAL PHARMACEUTICS. AN INTERNATIONAL GUIDELINE FOR THE PREPARATION, CARE AND USE OF MEDICINAL PRODUCTS	Bouwman-Boer, Yvonne; Le Brun, Paul. Practical Pharmaceutics An International Guideline for the Preparation, Care and Use of Medicinal Products.
			FORMULARIO BÁSICO DE MEDICAMENTOS MAGISTRALES	<i>Llopis Clavijo MJ, Baixauli V. Formulario básico de medicamentos magistrales. 3 Ed. Editorial el Cid. 2009 ISBN: 9788460729662</i>
BBDD DE FORMULACIÓN MAGISTRAL			Compounding Today	https://compoundingtoday.com/Databases/
		OpenApo	https://www.openapo.info/	
FARMACOPEAS		Real Farmacopea Española	https://extranet.boe.es/index.php?referer=/farmacopea/index.php	
		Farmacopea Europea	https://pheur.edqm.eu/home	
		Farmacopea Internacional de la OMS	https://dicollections.net/phint/2020/index.html#p/home	
		USP-NF (Farmacopea de los Estados Unidos y Formulario Nacional)	https://www.uspnf.com/	
		Farmacopea Británica	https://www.pharmacopoeia.com/	

TEMA	TIPO DE RECURSO	TÍTULO	DESCRIPCIÓN
ORGANISMOS OFICIALES, SOCIEDADES CIENTÍFICAS Y ASOCIACIONES PROFESIONALES	FORMULARIOS	Formulario Nacional	https://www.aemps.gob.es/formulario-nacional/
		Formulario del grupo de Farmacotecnia de la SEFH	https://gruposedetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/index.php/formulas-magistrales
		Formulario Nacional Brasil	http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33832/259372/FNFB+2_R_evisao_2_COFAR_setembro_2012_atual.pdf
		Formulaire Thérapeutique Magistral	https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/distribution/Formulaire_Therapeutique_Magistral
	GUÍAS DE BUENAS PRÁCTICAS EN LA ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS	Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria	https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf
		GUÍA DE NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN DE LA UNIÓN EUROPEA. Medicamentos de uso humano y uso veterinario	https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/guia-de-normas-de-correcta-fabricacion/
		PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments	https://picscheme.org/docview/3443
		USP General Chapter 795: Pharmaceutical Compounding-Nonsterile Preparations	https://www.usp.org/compounding/general-chapter-795
		USP General Chapter 797: Pharmaceutical Compounding-sterile Preparations	https://www.usp.org/compounding/general-chapter-797
		Guidelines for Safe Preparation of Compounded Sterile Preparations-ISMP	https://www.ismp.org/guidelines/sterile-compounding
		ASHP Guidelines on Compounding Sterile Preparations	https://www.ashp.org/-/media/assets/policy-guidelines/docs/guidelines/compounding-sterile-preparations.pdf
		Guía de Buenas Prácticas de Elaboración y Manipulación de Medicamentos en Centros Sanitarios. Sociedad Valenciana de Farmacia Hospitalaria	http://svfh.es/wp-content/uploads/2021/07/guia-elaboracion-medicamentos.pdf
	GUÍAS PARA ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS	Methodological guidelines for stability studies of hospital pharmaceutical preparations part 1: liquid preparation	http://www.gerpac.eu/IMG/pdf/guide_stabilite_anglais.pdf
		DRUG STABILITY AND CHEMICAL KINETICS	<i>Hamid Akash MS. Rehman K. Drug Stability and Chemical Kinetics. Springer, Berlin, Germany, 2020. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-15-6426-0</i>
	MONOGRAFÍAS Y BOLETINES	Boletín del grupo de Farmacotecnia de la SEFH	https://gruposedetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/index.php/boletin-antiguo
		Compounding Today Newsletter	https://compoundingtoday.com/Newsletter/
		ASHP Technical Assistance Bulletin	https://www.ashp.org/pharmacy-practice/policy-positions-and-guidelines/browse-by-document-type/technical-assistance-bulletins?loginreturnUrl=SSOCheckOnly
		Secundum Artem ^b	https://www.perrigorx.com/compounding.aspx
		HOW TO: Farmacotecnia	https://gruposedetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/index.php/how-to
	BLOGS Y OTROS RECURSOS	Buscando la fórmula	http://buscandolaformula.blogspot.com/
		Medicamentosmanipulados	http://medicamentosmanipulados.blogspot.com/
		Blog Acofarma y Dr. Alía	http://www.formulacionmagistral.org/
		Hágase según arte	https://www.hagasesegunarte.com.ar/

TEMA	TIPO DE RECURSO	TÍTULO	DESCRIPCIÓN
ELABORACIÓN ESTÉRIL	LIBROS Y DOCUMENTOS	HANDBOOK OF INJECTABLE DRUGS (TRISSEL)	<i>Handbook on Injectable Drugs®: ASHP's Guide to IV Compatibility and Stability. 20 Ed. ASHP. 2018 ISBN: 9781585286157</i>
		COMPOUNDING STERILE PREPARATIONS	<i>Buchanan EC, Schneider PJ, Forrey RA. Compounding sterile preparations. 4 Ed. ASHP. 2017. ISBN: 9781585284849</i>
	BBDD MEDICAMENTOS INYECTABLES	ASHP Injectable Drug Information	https://www.ashp.org/products-and-services/injectables?loginreturnUrl=SSOCheckOnly
		STABILIS: base de datos sobre estabilidad y compatibilidad de medicamentos inyectables de INFOSTAB	https://www.stabilis.org/
		Trissel's Compatibility Data vía Micromedex	https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/4.14.0/WebHelp/Tools/IV_Compatibility/IV_Compatibility.htm
		STABFORUM: datos de compatibilidad físico-química y estabilidad en Vialfo y elastómeros de Baxter	https://www.stabforum.com/
		Australian Injectable Drugs Handbook, 8th Edition	https://www.shpa.org.au/publications-resources/aidh
		The King® Guide to Parenteral Admixtures	https://kingguide.com/online.html
		Con-Comp Container Compatibility. Braun	http://www.concomp-partner.com
	BLOGS Y OTROS RECURSOS	Medicamentos vía parenteral. Son Espases	App móvil: iOs: https://apps.apple.com/es/app/medicamentos-via-parenteral/id777243913 Android: https://play.google.com/store/apps/details?id=com.gos-pace.parenteral
EXCIPIENTES	LIBROS Y DOCUMENTOS	HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS. 9ª EDICIÓN	Sheskey PJ, Hancock BC, Moss GP, Goldfarb DJ. Handbook of pharmaceutical excipients. 9 Ed. Pharmaceutical Press. 2020. ISBN: 9780857113757
		Actualización de la información sobre excipientes en la información de medicamentos. AEMPS	https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentos-UsoHumano/2018/docs/circular_1-2018-actualizacion-exci-pientes-medicamentos.pdf
	BBDD EXCIPIENTES	Pharmaexcipients	https://www.pharmaexcipients.com/
	GUÍAS	Excipients labelling. EU Guidelines	https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/product-information/reference-guidelines/exci-pients-labelling
ORGANISMOS	IPEC Federation	https://ipec-federation.org/	
LABORATORIOS, MATERIAS PRIMAS Y PRODUCTOS QUÍMICOS	BBDD DE PRODUCTOS QUÍMICOS	CAS. American Society of Chemistry	https://www.cas.org/es
		PubChem	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/
	REGISTROS	RUESA: Registro unificado de Empresas de Sustancias Activas	https://labofar.aemps.es/labofar/registro/ruesa/consulta.do
		REACH: Registro de sustancias y mezclas químicas	https://europa.eu/youreurope/business/product-requirements/chemicals/registering-chemicals-reach/index_es.htm
	LABORATORIOS DISTRIBUIDORES	Acofarma	https://www.acofarma.com/
		Cofares	https://www.cofares.es/
		Fagron	https://www.fagron.es/
Guinama		https://www.guinama.com/	

TEMA	TIPO DE RECURSO	TÍTULO	DESCRIPCIÓN
ORGANISMOS OFICIALES, SOCIEDADES CIENTÍFICAS Y ASOCIACIONES PROFESIONALES	ORGANISMOS OFICIALES	AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	https://www.aemps.gob.es/
		EMA: Agencia Europea del Medicamento	https://www.ema.europa.eu/en
		FDA: Food and Drugs Administration	https://www.fda.gov/
		MHRH: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency UK	https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency
		Health Canada	https://www.canada.ca/en/health-canada.html
		Department of Health Australia Government	https://www.health.gov.au/
		OMS: Organización Mundial de la Salud	https://www.who.int/es
	ORGANISMOS INTERNACIONALES	ICH: The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	https://www.ich.org/
	ASOCIACIONES PROFESIONALES Y SOCIEDADES CIENTÍFICAS	ACA: American College of Apothecaries	https://acainfo.org/
		ACPC: Association of Compounding Pharmacists of Canada	https://acpcrx.org/
		LaSEMI: Sociedad Española del Medicamento individualizado	https://www.lasemi.es/
		AFA: Asociación de Formelistas de Andalucía	http://www.formulistasdeandalucia.es/
		Anfarmag: Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais	https://anfarmag.org.br/
		APROFARM: Asociación Profesional Independiente de Farmacéuticos formuladores	https://aprofarm.com/
		ASCP: Australian Society of Compounding Pharmacists	https://ascp.net.au/
		EuPFI: European Paediatric Formulation Initiative	http://www.eupfi.org/
		Formular: Asociación Civil de Formelistas Argentinos	https://www.formular.org.ar/
		Alliance for Pharmacy Compounding (antes IACP: International Academy of Compounding Pharmacists)	https://a4pc.org/
		ISPhC: International Society of Pharmaceutical Compounding	http://www.isphc.org/
		SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria	https://www.sefh.es/
SIFAP: Società Italiana Farmacisti Preparatori		https://www.sifap.org/	
SOTP: Société des Officinaux sous-Traitants en Préparations	http://www.preparationmagistrale.fr/		

TEMA	TIPO DE RECURSO	TÍTULO	DESCRIPCIÓN
SEGURIDAD EN LA MANIPULACIÓN DE MEDICAMENTOS PELIGROSOS	LIBROS Y DOCUMENTOS	NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2020 (borrador)	https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233c/pdfs/DRAFT-NIOSH-Hazardous-Drugs-List-2020.pdf
		NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2014	https://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138.pdf
	GUÍAS PARA LA MANIPULACIÓN DE MEDICAMENTOS PELIGROSOS	ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs	https://www.ashp.org/-/media/assets/policy-guidelines/docs/guidelines/handling-hazardous-drugs.pdf
		Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración	https://www.insst.es/documentacion/catalogo-de-publicaciones/medicamentos-peligrosos.-medidas-de-prevencion-para-su-preparacion-y-administracion
		Monitorización de las superficies de trabajo de medicamentos peligrosos en los Servicios de Farmacia. Documento de consenso. Guía de práctica farmacéutica de la SEFH	https://www.sefh.es/fh/208_10consenso0111655esp.pdf
BBDD MEDICAMENTOS PELIGROSOS	Infomep	https://infomep.insst.es/	
CUIDADOS PALIATIVOS	LIBROS Y DOCUMENTOS	GUÍA PRÁCTICA DE FORMULACIÓN EN CUIDADOS PALIATIVOS	<i>Domínguez Rodríguez JM, Muñoz Méndez M. Guía práctica de formulación en cuidados paliativos. Ergon. 2021. ISBN: 788417844837</i>
	BBDD	PalliativeDrugs: estabilidad de medicamentos en jeringa	https://www.palliativedrugs.com/syringe-driver-database-introduction.html
	GUÍAS	Syringe pumps: Compatibility and stability tables for subcutaneous infusion	https://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/guidelines/end-of-life-care/syringe-pumps
Syringe Driver Drug Compatibilities – Guide to Palliative Care Practice. Eastern Metropolitan Region Palliative Care Consortium (Victoria)		https://www.safercare.vic.gov.au/sites/default/files/2021-02/GUIDANCE_Syringe%20driver%20compatibility%20FINAL_0.pdf	
DERMATOLOGÍA	LIBROS	LA FORMULACIÓN MAGISTRAL EN LA DERMATOLOGÍA ACTUAL	<i>Umbert P, Llambí F, Salleras M, Iglesias M. La formulación magistral en la dermatología actual. 3 Ed. Aula Médica. 2021 ISBN: 9788478856800</i>
		DERMATOLOGICAL FORMULATIONS FOR THE TROPICS	<i>Bakker P, Woerdenbag H, Gooskens V, Naafs B, vander Kaaij R, Wjeringa N. Dermatological Preparations for the Tropics, A formulary of dermatological preparations and background information on therapeutic choices, production and dispensing. 2 Ed. Beta Science Shop, University of Groningen, 2012 The Netherlands. ISBN: 9789036756983</i>
	REVISTAS	Journal of Drugs in Dermatology	https://jddonline.com/
	FORMULARIOS	Formulario de Especialistas en Dermatología	http://www.especialistasdermatologia.com/
		Dermatological formulations for the Tropics	https://research.rug.nl/en/publications/dermatological-preparations-for-the-tropics-a-formulary-of-dermat
		Dermatologische Magistralrezepturen der Schweiz (DMS): Formulario Suizo de preparaciones dermatológicas	https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=DMS
BLOGS Y OTROS RECURSOS	Cosmética Doctor Alía	https://cosmeticadoctoralia.com/	

TEMA	TIPO DE RECURSO	TÍTULO	DESCRIPCIÓN
ENFERMEDADES RARAS	LIBROS Y DOCUMENTOS	Compounded medication for patients with rare diseases	https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0741-y
	BBDD ENFERMEDADES RARAS Y MEDICAMENTOS HUÉRFANOS	ORPHANET	https://www.orpha.net/
	REVISTAS	Orphanet Journal of Rare Diseases	https://ojrd.biomedcentral.com/
	FORMULARIOS	Plataforma Online de Fórmulas Magistrales en Enfermedades Raras	https://www.sefh.es/formulas-eerr/
OFTALMOLOGÍA	LIBROS Y DOCUMENTOS	PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS Y FORMULACIÓN MAGISTRAL PARA OFTALMOLOGÍA	<i>Alonso Herreros JM. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. Ediciones Díaz de Santos. 2003 Madrid. ISBN: 8479785713</i>
		FORMULACIÓN MAGISTRAL OFTÁLMICA ANTIINFECCIOSA	<i>Fernández Ferreiro A. Formulación magistral oftálmica antiinfecciosa. SEFH. 2019. ISBN: 9788409107643</i>
		EXTEMPORANEOUS OPHTHALMIC PREPARATIONS	<i>Alghamdi EAS, Al Qahtani A, Mohamad Sinjab MM, Alyahya KM. Extemporaneous ophthalmic preparations. Springer. 2020 ISBN: 9783030274917</i>
	GUÍAS PARA LA ELABORACIÓN DE PREPARACIONES OFTÁLMICAS	ASHP Guidelines on Pharmacy-prepared Ophthalmic Products	https://www.ashp.org/-/media/assets/policy-guidelines/docs/guidelines/pharmacy-prepared-ophthalmic-products.ashx
Consenso SEO-SEFH sobre recomendaciones de utilización y elaboración de preparaciones oftálmicas		https://www.sefh.es/th/169_07especial0110943esp.pdf	
PEDIATRÍA	LIBROS Y DOCUMENTOS	Formulación en Farmacia Pediátrica. Manuela Atienza	<i>Atienza Fernández M, Martínez Atienza J, Álvarez del Vayo C. Formulación en Farmacia Pediátrica. 4 Ed. Mundiprensa 2017. ISBN: 8496709507</i>
		Pediatric Drug Formulations. Nahata 7 edición	<i>Nahata MC, Pai VB. Pediatric Drug Formulations. 7 Ed. Harvey Whitney Books 2018. ISBN: 9780929375120</i>
	BBDD EN FORMULACIÓN PEDIÁTRICA	STEPDatabase	https://step-db.ucl.ac.uk/eupfi/appDirectLink.do?appFlag=login
		State-Wide Initiative to Standardize the Compounding of Oral Liquids in Pediatrics	https://www.mipedscompounds.org/
	FORMULARIOS	European Paediatric Formulary	https://paedform.edqm.eu/home
		State-Wide Initiative to Standardize the Compounding of Oral Liquids in Pediatrics. Michigan Paediatric Safety Collaboration	https://www.mipedscompounds.org/
		Nationwide Children's Hospital Compounding Formulas	https://www.nationwidechildrens.org/specialties/pharmacy-services/compounding-formulas
		Sick Children Hospital Formulary	https://www.sickkids.ca/en/care-services/for-health-care-providers/pharmacy/
IWK Compounding Formulas		https://www.iwk.nshealth.ca/pharmacy/iwk-compounding-formulas	
<p>^a International Pharmaceutical Abstracts, base de datos especializada en Farmacología y Farmacia, mencionada en la anterior edición del manual, se encuentra ahora disponible a través de EBSCO.</p> <p>^b Boletín editado por Paddocklabs. Con la adquisición de este laboratorio por parte de los laboratorios Perrigo, ha cesado su edición, no obstante, puede accederse al contenido publicado con anterioridad en el enlace proporcionado.</p>			

5 IDEAS CLAVE

1. La gestión de la información constituye una competencia básica para el farmacéutico hospitalario. Para prevenir fenómenos como la infoxicación, es necesario conocer y optimizar el flujo de información científico sanitaria.
2. La creación de un PLE contribuye en gran medida a la optimización de la gestión de la información. Este debe contener las fuentes de información que consideremos de relevancia y calidad. Una herramienta útil para la creación de un PLE es Symbaloo.
3. Dada la gran velocidad de aparición y recambio de la información científica, es necesario optimizar el proceso de búsqueda de la misma. Existen diferentes estrategias para realizar búsquedas de información, todas ellas con sus ventajas e inconvenientes, sin embargo, el primer paso, la elaboración de la pregunta científica, resulta clave para que la búsqueda tenga éxito.
4. Actualmente disponemos de diversos motores de búsqueda que recogen la información contenida en distintas bases de datos. Los metabuscadores como Tripdatabase tienen interés en la obtención de resultados de MBE. Para optimizar el proceso de búsqueda y facilitar la actualización de la información, es interesante el uso de lectores de RSS, como Feedly.
5. La calidad de la información científica en internet es diversa, por ello, es necesario evaluar el contenido de las webs de salud en términos de credibilidad, contenido, diseño e interactividad. Los sellos de calidad son una herramienta que ayudan a detectar aquellas webs de salud que cumplen con unos estándares de calidad, sin embargo, con la proliferación de webs, blogs y perfiles de profesionales sanitarios, estos sellos y certificaciones están quedando relegados a un segundo plano.
6. Tan importante es la búsqueda de información como el almacenamiento posterior de la misma. El uso de gestores bibliográficos, sistemas de almacenamiento en la nube, aplicaciones de notas y bookmarks facilitan la clasificación de la información, haciéndola fácilmente accesible cuando se quiere recuperar esta en un futuro.
7. Las redes sociales son también una herramienta para la búsqueda de información y compartir contenido con otros profesionales sanitarios. En el ámbito de la salud, Twitter y Researchgate adquieren una mayor relevancia.
8. Este capítulo proporciona un directorio de recursos web y fuentes de información sobre Farmacotecnia que pueden servir como base para la creación de un PLE relacionado con la elaboración de medicamentos.

6 BIBLIOGRAFÍA

1. Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evidence Based Medicine [Internet]. 2016 Aug 1;21(4):123. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://ebm.bmj.com/content/21/4/123.abstract>
2. Montero Delgado JA, Merino Alonso FJ, Monte Boquet E, Ávila de Tomás JF, Cepeda Díez JM. Competencias digitales clave de los profesionales sanitarios. Educación Médica [Internet]. 2020;21(5):338–44. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575181319300956>

3. Guallar J. Sistema personal de content curator. Fases, herramientas y ejemplos. Anuario ThinkEPI. 2020 Sep 30;14. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.3145/thinkepi.2020.e14d04>
4. Ramos Rodríguez JM. Entornos personales de aprendizaje y conectivismo en salud. 2018 Jan 8. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10498/19943>
5. Montero-Pastor B. Organízate y comparte con Symbaloo. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://botibecaria.wordpress.com/2015/05/11/organizate-y-comparte-con-symbaloo/>. 2015
6. Biblioteca Universidad de Alicante. CID Avanzado (curso 2020-2021). Bloque 2. Cómo buscar y evaluar la información encontrada. 2020 Sep 29. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <http://rua.ua.es/dspace/handle/10045/109491>
7. Schardt C, Adams MB, Owens T, Keitz S, Fontelo P. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. BMC Medical Informatics and Decision Making [Internet]. 2007;7(1):16. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1472-6947-7-16>
8. Maldonado Martínez Á, Aguillo IF, Ortega Priego JL. Información y evaluación científica: nuevas plataformas (Google Scholar y ResearchGate) y métricas alternativas. 2017. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10261/150677>
9. Stevens GA, Fitterling L, Kelly FV. Trip Database: Turning Research into Practice for Evidence-Based Care. Medical Reference Services Quarterly [Internet]. 2017 Oct 2;36(4):391–8. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/02763869.2017.1369288>
10. Fennell KM, Turnbull DA, Bidargaddi N, McWha JL, Davies M, Olver I. The consumer-driven development and acceptability testing of a website designed to connect rural cancer patients and their families, carers and health professionals with appropriate information and psychosocial support. European Journal of Cancer Care [Internet]. 2017 Sep 1;26(5):e12533. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ecc.12533>
11. Provost M, Koopalum D, Dong D, Martin BC. The initial development of the WebMedQual scale: Domain assessment of the construct of quality of health web sites. International Journal of Medical Informatics [Internet]. 2006;75(1):42–57. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386505605001486>
12. Tao D, LeRouge C, Smith KJ, de Leo G. Defining Information Quality Into Health Websites: A Conceptual Framework of Health Website Information Quality for Educated Young Adults. JMIR Human Factors [Internet]. 2017 Oct 6;4(4):e25. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <http://humanfactors.jmir.org/2017/4/e25/>
13. Dávila-Pousa C. Fuentes de Información y recursos electrónicos en una unidad de Farmacotecnia. Aspectos prácticos de la Farmacotecnia en un Servicio de Farmacia. Master Line & Prodigio. 2011 Madrid.
14. Padilla-Garrido N, Aguado-Correa F, Huelva-López L, Ortega-Moreno M. Análisis comparativo de los sellos de calidad de páginas web sanitarias. Revista de Calidad Asistencial [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2021 Aug 31];31(4):212–9. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1134282X15001736>
15. Biblioteca Universidad Complutense de Madrid. Biblioguías: Los gestores bibliográficos.2021. Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://biblioguias.ucm.es/gestoresbibliograficos>

16. Choo EK, Ranney ML, Chan TM, Trueger NS, Walsh AE, Tegtmeyer K, et al. Twitter as a tool for communication and knowledge exchange in academic medicine: A guide for skeptics and novices. *Medical Teacher* [Internet]. 2015 May 4;37(5):411–6. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/0142159X.2014.993371>
17. Dávila Pousa C. Fuentes de información y recursos electrónicos en una unidad de Farmacotecnia. Piñeiro Corrales G, editor. *Aspectos prácticos de la Farmacotecnia en un Servicio de Farmacia*. Madrid. Master Line & Prodigio. 2011.
18. Joshi ND, Lieber B, Wong K, Al-Alam E, Agarwal N, Diaz V. Social Media in Neurosurgery: Using ResearchGate. *World Neurosurgery*. 2019 Jul 1;127: e950–6. [Consulta 1 marzo 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878875019309982?via%3Dihub>



MANUAL DE FARMACOTECNIA



farmacotecnia
Grupo de trabajo Farmacotecnia de la sefh

