



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Desarrollo de una crema de carbocisteína 10% + urea 5% para el tratamiento tópico de las ictiosis congénitas

Development of a carbocysteine 10% + urea 5% cream for the topical treatment of congenital ichthyosis

Lara González-Freire^{1,2}, María Carmen Dávila-Pousa¹, Ana Batalla-Cebey³, Carlos Crespo-Diz^{1,2}¹Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra. España. ²Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, Fundación Biomédica Galicia Sur, Pontevedra. España. ³Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra. España.

Autor para correspondencia

Lara González Freire
Avda. Mourente, s/n
36071 Pontevedra. España.Correo electrónico:
lara.gonzalez.freire@sergas.esRecibido el 20 de diciembre de 2020;
aceptado el 16 de noviembre de 2021.
Early Access date (02/15/2022).
DOI: 10.7399/fh.11623

Cómo citar este trabajo

González-Freire L, Dávila-Pousa MC, Batalla-Cebey A, Crespo-Diz C. Desarrollo de una crema de carbocisteína 10% + urea 5% para el tratamiento tópico de las ictiosis congénitas. *Farm Hosp.* 2022;46(2):51-6.

Resumen

Objetivo: Optimización de una fórmula magistral tópica de N-acetilcisteína y urea para el tratamiento tópico de la ictiosis.**Método:** Se revisó la estructura química de la molécula de N-acetilcisteína y sus procesos metabólicos. Se realizó una búsqueda de posibles moléculas alternativas con una estructura química similar a la N-acetilcisteína que pudiesen mejorar sus propiedades organolépticas. Bases de datos: PubChem®, Botplus®, Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios de selección de la molécula: similitud estructural, mismo grupo terapéutico, mismo mecanismo de acción, misma indicación autorizada, ausencia de olor desagradable y estar comercializada como materia prima en España. Para el desarrollo galénico y validación de la fórmula se realizaron varios ensayos y controles siguiendo el procedimiento de elaboración de emulsiones del Formulario Nacional. Para establecer el periodo de validez se siguieron las recomendaciones de la "Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria".**Resultados:** La N-acetilcisteína presenta grupo sulfhidrido libre, responsable del olor, sufre desacetilación y sus principales metabolitos son cistina y cisteamina. Las moléculas evaluadas fueron: cistina, cisteamina, carbocisteína, cisteína y metionina. Se seleccionó la carbocisteína por

Abstract

Objective: Optimization of a topical formula of N-acetylcysteine and urea for the topical treatment of ichthyosis.**Method:** We reviewed the chemical structure of the N-acetylcysteine molecule and its metabolic processes. A search was conducted of possible alternative molecules with a chemical structure similar to that of N-acetylcysteine that could have improved organoleptic properties. The following databases were used: PubChem®, Botplus®, the Drug Information Centre of the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices. The molecule selection criteria were as follows: structural similarity, same therapeutic group, same mechanism of action, same authorized indication, absence of unpleasant smell, and being marketed as raw material in Spain. To complete the pharmaceutical development and validation of the compound, several tests and controls were conducted following the emulsion production procedure of the National Formulary. In order to establish the validity period, we followed the recommendations of the "Guide to Good Drug Preparation Practices in Hospital Pharmacy Services".**Results:** N-acetylcysteine has a free sulfhydryl group, which is responsible for its smell, and undergoes deacetylation. Its main metabolites are cystine and cysteamine. The following molecules were assessed: cystine, cysteamine, carbocysteine, cysteine and methionine. Carbocysteine

PALABRAS CLAVE

Ictiosis congénitas; Enfermedades raras; Formulación magistral; Tratamiento; Acetilcisteína; Carbocisteína; Efectividad; Tolerancia.

KEYWORDS

Congenital ichthyosis; Rare diseases; Drug compounding; Therapy; Acetylcysteine; Carbocysteine; Effectiveness; Tolerance.

Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

cumplir todos los criterios de selección. La carbocisteína es prácticamente insoluble en agua y soluble en disoluciones de ácidos minerales e hidróxidos alcalinos. A diferencia de la N-acetilcisteína, carece de olor fétido. Presenta su máxima estabilidad a pH 5,5-7,5. La composición de la fórmula magistral (100 g): carbocisteína (10 g), urea (5 g), glicerina (15 g), agua (44 ml), hidróxido sódico (1 g) y Neo PCL® Oil/Water (O/W) (25 g). Periodo de caducidad: 30 días. Los caracteres organolépticos, signo de la emulsión y pH permanecieron estables durante el periodo de caducidad establecido. La fórmula magistral de carbocisteína elaborada se ha incorporado al arsenal de tratamientos tópicos disponibles para los pacientes con ictiosis de nuestro centro.

Conclusiones: La molécula de carbocisteína resultó ser una buena alternativa terapéutica que subsana el olor desagradable de la N-acetilcisteína. La fórmula magistral de carbocisteína desarrollada fue incluida como tratamiento tópico de la ictiosis gracias a su tolerabilidad, aceptabilidad y efectividad en el tratamiento de pacientes afectados de esta genodermatosis.

Introducción

Las ictiosis congénitas comprenden un grupo heterogéneo de genodermatosis caracterizadas por alteraciones de la queratinización que producen sequedad cutánea, descamación, hiperqueratosis y eritema. Con frecuencia conllevan también picor, alteraciones en la sudoración y termorregulación e intolerancia al calor¹⁻³.

La mayor parte de las ictiosis congénitas se incluyen dentro de las enfermedades raras, estimándose la prevalencia en aproximadamente 1/100.000-1/1.000.000 individuos¹⁻³.

El dato clínico común de las ictiosis hereditarias es la descamación cutánea, habitualmente generalizada, presente desde el nacimiento o desde los primeros meses de vida. La enfermedad conlleva un fuerte impacto en la calidad de vida, debido a la alteración de la apariencia física y a la sintomatología asociada¹⁻³.

Actualmente no existe tratamiento curativo para dicha patología, por lo que el control sintomático es el objetivo terapéutico. Su manejo está enfocado principalmente en la hidratación y en la queratólisis de las áreas afectadas. Para ello se utilizan emolientes y lubricantes —urea, glicerol, parafina, propilenglicol— y queratolíticos tópicos —ácido láctico, lactato amónico, ácido salicílico y N-acetilcisteína (NAC)—. En las formas más graves se utilizan los retinoides por vía oral¹⁻⁵.

El tratamiento debe optimizarse e individualizarse en cada caso, porque existe gran variabilidad en la tolerancia de la piel a los diferentes productos tópicos y en la respuesta a cada terapia. Los efectos secundarios a corto y largo plazo condicionan también la elección de las diferentes alternativas terapéuticas. Además, los pacientes con ictiosis tienen reducida la función barrera con incremento de la pérdida de agua transepidermica. Este aumento de la permeabilidad cutánea puede favorecer la intoxicación secundaria a la absorción de sustancias aplicadas de forma tópica^{6,7}.

La urea es una molécula orgánica pequeña que retiene el agua en el estrato córneo, reduce la proliferación epidérmica, tiene efectos regenerativos, antimicrobianos y facilita la penetración de otros ingredientes activos. A concentraciones menores del 5% actúa como hidratante, mientras que a concentraciones superiores tiene acción queratolítica¹.

La NAC es un derivado de aminoácido hipoalergénico y atóxico, con efecto antiproliferativo en los queratinocitos¹.

Aunque los datos se basan en series de casos o casos aislados, las formulaciones de NAC 10% asociada a urea 5% han demostrado ser efectivas, seguras y bien toleradas en pacientes con ictiosis, mostrando una notable respuesta tras varias semanas de uso¹.

La fórmula magistral (FM) de NAC y urea presenta como inconveniente un olor sulfúreo desagradable que en la práctica clínica habitual provoca una importante falta de adherencia e incluso rechazo al tratamiento. La molécula de NAC presenta un grupo sulfhidrilo (SH) libre, responsable de este mal olor, lo que origina la búsqueda de moléculas similares y desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas que minimicen este efecto y mejoren el cumplimiento del tratamiento.

El objetivo es la optimización de una FM tópica de NAC y urea para el tratamiento tópico de la ictiosis que mejore sus propiedades organolépticas.

was selected because it met all the selection criteria. Carbocisteine is practically insoluble in water and soluble in mineral acids and alkaline hydroxides solutions. Unlike N-acetylcysteine, it does not have a fetid smell. It reaches its maximum stability at pH 5.5 to 7.5. The composition of the compound (100 g) was as follows: carbocisteine (10 g), urea (5 g), glycerine (15 g), water (44 mL), sodium hydroxide (1 g), and Neo PCL® Oil/Water (O/W) (25 g). It has an expiration period of 30 days. The organoleptic characteristics, emulsion type, and pH remained stable within the established expiration period. The carbocisteine compound has been incorporated into the group of topical treatments available for the treatment of patients with ichthyosis in our hospital.

Conclusions: The carbocisteine molecule is a good therapeutic alternative that lacks the unpleasant smell of N-acetylcysteine. The carbocisteine compound developed has been included as topical treatment for ichthyosis due to its tolerability, acceptability, and effectiveness in the treatment of patients affected by this genodermatosis.

Métodos

En primer lugar, se realizó una revisión en PubChem® de la estructura química de la molécula de NAC y sus procesos metabólicos, puesto que se pretendía buscar una alternativa con efectos terapéuticos similares.

A continuación, se realizó una búsqueda de posibles moléculas alternativas con una estructura química similar a la NAC que pudiesen mejorar sus propiedades organolépticas.

Como bases de datos se utilizaron: PubChem®, BoiPlus® y el Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)¹⁰.

Se establecieron los siguientes criterios de selección de la molécula para esta indicación: similitud estructural, pertenecer al mismo grupo terapéutico, tener el mismo mecanismo de acción, la misma indicación autorizada y ausencia de olor desagradable.

Se consideró un requisito indispensable que la potencial molécula alternativa estuviese disponible como materia prima comercializada en España por un laboratorio autorizado por la AEMPS.

Las características de las diferentes moléculas se evaluaron mediante la información contenida en la ficha técnica del laboratorio distribuidor de la materia prima Acofarma®.

Para el diseño de la posible fórmula se siguieron los mismos criterios que para la FM con NAC y urea.

Para el desarrollo galénico y validación de la fórmula se realizaron varios ensayos y controles siguiendo el procedimiento de elaboración de emulsiones del Formulario Nacional (PN/L/002/00)¹¹.

Para establecer el periodo de validez de la FM se siguieron las recomendaciones de la "Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria" (GBBP) de preparaciones no estériles¹².

Para poder utilizar la nueva FM se solicitó su autorización como medicamento "fuera de ficha técnica" al Comité de Farmacia y Terapéutica y a la dirección del centro, previa firma del consentimiento informado del paciente o sus tutores legales en caso de menores de edad.

Resultados

Revisión de la molécula de N-acetilcisteína

La NAC es un polvo cristalino blanco fácilmente soluble en agua y etanol 96%. Es un derivado de tiol, usado habitualmente como mucolítico, antioxidante, nefroprotector y antídoto de la intoxicación por paracetamol⁸.

La NAC, además de ser un agente queratolítico, modula la proliferación y diferenciación de los queratinocitos. Cuando la NAC entra en la célula se hidroliza rápidamente a cisteína, un precursor del glutatión, antioxidante altamente estudiado que mantiene de forma controlada el estado redox celular. Mediante la disminución de los radicales libres y el incremento de los niveles de cisteína, NAC aumenta los niveles de glutatión, inhibiendo factores inflamatorios y favoreciendo la proliferación epidérmica. Aplicada de manera tópica, la NAC previene la irritación producida por la radioterapia y protege frente al eritema solar^{2,6,13,14}.

NAC es un derivado de aminoácido con múltiples usos terapéuticos y efectos adversos poco frecuentes, que incluyen prurito, irritación o sensación de quemazón. Su biodisponibilidad por vía dérmica es menor del 3%, con metabolismo hepático y excreción renal, por lo que los efectos adversos como náuseas, vómitos, urticaria o reacción anafiláctica son más comunes cuando la NAC se administra por vía oral o intravenosa⁴.

Búsqueda de posibles alternativas y sus características

La molécula de NAC presenta un grupo SH libre, responsable del mal olor. Este grupo sufre desacetilación y sus principales metabolitos son cistina y cisteamina, por lo que estas dos moléculas fueron inicialmente seleccionadas como posibles alternativas.

Dentro del mismo grupo terapéutico (clasificación ATC: R05CB) y con estructura química similar a la NAC se encuentra la carbocisteína⁹.

Además, se buscaron en PubChem⁸ otras moléculas diferentes con estructura similar a la NAC que pudieran ser utilizadas como posibles alternativas terapéuticas. Las moléculas evaluadas fueron:

La cistina es un polvo cristalino blanco prácticamente insoluble en agua y etanol 96%. Se disuelve en disoluciones diluidas de hidróxidos alcalinos. Es un aminoácido alifático azufrado biosintetizado a partir de la cisteína, presente en numerosos alimentos. Interviene en el metabolismo de la piel y anejos, siendo un constituyente de la queratina. Es utilizado como suplemento dietético y en el tratamiento de la homocistinuria congénita. Está indicada también en casos de alopecia difusa, alopecia areata, acné, eccema seborreico, enfermedades ungueales, psoriasis y alteraciones cutáneas con déficit de azufre¹⁵.

La cisteamina es un polvo blanco soluble en agua y etanol. Presenta un olor desagradable debido a la presencia de grupos SH libres. Además, no se encuentra comercializada como materia prima en España⁸.

La carbocisteína es un polvo cristalino blanco, soluble en disoluciones diluidas de ácidos minerales y de hidróxidos alcalinos, prácticamente insoluble en agua y en etanol 96%. Es un agente mucolítico que disminuye la viscosidad de las secreciones bronquiales. Se utiliza en alteraciones del tracto respiratorio asociadas a mucosidad excesiva tales como bronquiectasias, bronquitis asmática, enfisema pulmonar, neumonía, tuberculosis, fibrosis quística y en todas aquellas afecciones en las que se requiera fluidificación y expectoración. Presenta su máxima estabilidad a pH 5,5-7,5. Ocasionalmente puede originar náuseas, cefalea, molestias gástricas, diarrea y erupciones cutáneas cuando se administra por vía oral¹⁶.

La molécula de carbocisteína, a diferencia de la NAC, carece de grupo SH libre que no puede ser liberado durante el proceso de oxidación. Esto deriva en la ausencia de olor fétido en la molécula de carbocisteína¹⁷.

La cisteína es un polvo cristalino blanco brillante. Por sus propiedades antibióticas, se utiliza en preparaciones de aplicación tópica para el tratamiento de diversas afecciones de la piel. Sin embargo, debido a la presencia del grupo SH libre presenta cierto olor ácido¹⁸.

La metionina es un polvo cristalino casi blanco, bastante soluble en agua, muy poco soluble en etanol 96%. Se disuelve en ácidos diluidos y en disoluciones diluidas de hidróxidos alcalinos. La metionina aumenta la síntesis de glutatión. Se usa como alternativa a la NAC en el tratamiento de la sobredosis por paracetamol para prevenir la lesión hepática. También presenta acción lipotrófica, usándose como adyuvante en el tratamiento de enfermedades hepáticas, pancreatitis, esquizofrenia e incontinencia urinaria. Puede administrarse para tratar la alopecia e interviene en los procesos

de queratinización. Puede causar náuseas, vómitos, somnolencia e irritabilidad cuando es administrada por vía oral¹⁹.

Selección de la molécula

La cisteína y la cisteamina, a pesar de ser metabolitos de la NAC, presentan en su molécula el grupo SH libre, lo que les confiere el mismo olor desagradable que la NAC. Además, la cisteamina no se encuentra comercializada como materia prima en España. Estos motivos provocaron su desestimación como alternativas terapéuticas para la elaboración de la FM (Tabla 1).

Entre las tres moléculas restantes, se seleccionó la carbocisteína como posible alternativa terapéutica por cumplir todos los criterios de selección: similitud estructural con la NAC, pertenecer al mismo grupo terapéutico, mismo mecanismo de acción e indicación autorizada como mucolítico, carecer de grupo SH libre, y estar disponible como materia prima en España.

Tanto cistina como metionina se estimaron como segunda elección en caso de que la FM de carbocisteína no pudiese ser desarrollada o no fuera efectiva para la indicación buscada como queratolítico en el tratamiento tópico de la ictiosis. Sin embargo, aunque hay disponibilidad de materia prima, no hay ningún medicamento comercial que contenga alguna de estas moléculas como monocomponente, lo que implica falta de información sobre su seguridad (Tabla 1).

Desarrollo galénico y validación de la fórmula

La materia prima de carbocisteína se adquirió al laboratorio Acofarma[®], autorizado por la AEMPS para la distribución de materias primas²⁰.

Para establecer la concentración de carbocisteína de la FM, se tomó como referencia la utilizada con NAC (10%) y también su asociación con urea 5%. Esta mezcla ha mostrado sinergia, ya que la urea, al ser también un agente queratolítico, permite un efecto farmacológico óptimo y, además, parece que favorece la mejor penetración transcutánea de los ingredientes activos^{6,21}.

Se seleccionaron los mismos excipientes que la FM de NAC ya estandarizada, por la buena tolerancia demostrada en la experiencia adquirida con ellos en nuestro hospital²². Además, al utilizar los mismos excipientes se podría comparar también la efectividad al realizar mínimas variaciones de la FM.

Dadas las características de los pacientes y la patología, en las que estas FM deben aplicarse por gran parte del cuerpo, se mantuvo la base de absorción oil/water (O/W) autoemulsionable no iónica, ya que mejora la extensibilidad en la aplicación y se consigue una mejor homogeneización sin residuos ni sensación grasa, fácilmente absorbible y dermatológicamente inocua^{1,5,22}.

La glicerina es un agente deshidratante osmótico con propiedades higroscópicas y lubricantes. También tiene acción antiinflamatoria local y tópica. Es emoliente, protegiendo y ablandando la piel^{1,5}.

La esencia de romero se había incorporado en la FM de NAC y urea inicial para contrarrestar de manera aceptable la feidez de dicha FM⁵. Al cambiar la NAC por carbocisteína se eliminó este olor sulfúreo, por lo que la adición de dicha esencia ya no era necesaria.

En cuanto al desarrollo y elaboración de la FM, el primer paso fue tratar de solubilizar la carbocisteína con hidróxido sódico (NaOH) en la fase acuosa, pero solo se consiguió cuando la fórmula tenía un pH > 8. Este pH no era apropiado por estar fuera del rango de máxima estabilidad del principio activo (PA), ni para utilizar de forma crónica por toda la superficie corporal.

Tabla 1. Moléculas y criterios de selección

Molécula	Similitud estructural	Mismo grupo terapéutico	Mismo mecanismo de acción	Misma indicación	Grupo sulfhidro libre	Disponibilidad materia prima
Cistina	Sí	No	No	No	No	Sí
Cisteamina	Sí	No	No	No	Sí	No
Carbocisteína	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Cisteína	Sí	No	No	No	Sí	Sí
Metionina	Sí	No	No	No	No	Sí

Tabla 2. Composición de la fórmula magistral de N-acetilcisteína y la nueva fórmula magistral de carbocisteína

NAC 10% + Urea 5% O/W (100 g)	Carbocisteína 10% + Urea 5% O/W (100 g)
NAC 10 g	Carbocisteína 10 g
Urea 5 g	Urea 5 g
Glicerina 5 g	Glicerina 15 g
Agua 44 ml	Agua 44 ml
NaOH 1 g	NaOH 1 g
Neo PCL O/W 25 g	Neo PCL O/W 25 g
Aceite de argán 5 g	
Esencia de romero 1,5 ml	

NAC: N-acetilcisteína; NaOH: hidróxido sódico; Neo PCL O/W: base de absorción oil/water autoemulsionable no iónica.

El siguiente paso fue la pulverización del polvo en un mortero y su humectación con glicerina. Se consiguió una pasta que se fue incorporando en la fase de enfriamiento una vez formada la emulsión. Sin embargo, el tamaño de partícula no era adecuado, ya que se apreciaba al tacto tras la aplicación. Para eliminar este efecto se disminuyó el tamaño de partícula mediante su pulverización con un molinillo eléctrico. A continuación se humectó el polvo resultante con glicerina y se incorporó en la fase acuosa y bajo agitación constante.

El pH se ajustó con NaOH a 5-6, apropiado para su aplicación por toda la superficie corporal y encontrarse dentro del rango de máxima estabilidad del PA.

En la tabla 2 se muestra la composición final de la FM de NAC y la composición de la nueva FM de carbocisteína y urea elaborada.

De acuerdo con los criterios descritos en la matriz de riesgo de la GBBP para preparaciones no estériles y que contienen agua por vía no oral, se estableció un periodo de validez de 30 días¹².

En concordancia con el procedimiento de elaboración de emulsiones descrito en el Formulario Nacional (FN) (PN/L/FF/002/00), se realizaron los siguientes controles¹¹:

- Caracteres organolépticos: crema O/W blanca, uniforme, homogénea e inodora durante todo el periodo de caducidad establecido.
- Signo de la emulsión según el procedimiento PN/L/CP/002/00: estable durante todo el periodo de validez establecido.
- Control de pH de acuerdo con el procedimiento PN/L/CP/001/00 al tratarse de una emulsión O/W: dentro del pH de máxima estabilidad del PA durante todo el periodo de validez establecido. Los valores de pH se ofrecen en la tabla 3.

En la figura 1 se muestra el procedimiento normalizado de trabajo de la nueva FM de carbocisteína y urea.

Utilización en práctica clínica

Inicialmente, se autorizó la FM de carbocisteína y urea elaborada para un paciente con ictiosis lamelar que previamente recibía la FM de NAC. Tras las autorizaciones pertinentes, se aplicó la FM en zonas pequeñas y concretas del cuerpo para comprobar la tolerancia y ausencia de efectos adversos, así como su efectividad¹⁷.

Dada la ausencia de efectos secundarios, la buena tolerancia y una efectividad al menos similar a la FM de NAC, junto con el beneficio adicional de su mayor aceptación por la ausencia de mal olor, la FM de carbocisteína y urea se ha incorporado al arsenal de tratamientos tópicos disponibles para el tratamiento de los pacientes con ictiosis de nuestro centro¹⁷.

Tabla 3. Valores de determinación de pH

Tiempo de determinación de pH	Valores de pH (media ± DE)
Día 0	5,5 ± 0,4
Día + 30	5,5 ± 0,5

DE: desviación estándar.

Discusión

Las ictiosis comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas caracterizadas por un trastorno en la queratinización de la piel. Los primeros síntomas se caracterizan por un engrosamiento del estrato córneo, descamación y xerosis. Además, la capacidad de la piel de transpirar se puede encontrar disminuida, dando lugar a hipertermia e incluso colapso circulatorio¹.

Al tratarse de enfermedades raras, existen pocos estudios de alta calidad que evalúen los tratamientos disponibles. La mayoría de los trabajos publicados se basan en opiniones de expertos y pequeñas series de casos. El desarrollo de nuevas opciones de tratamiento se ve obstaculizado por el número reducido de pacientes, lo que dificulta la realización de estudios controlados y ensayos clínicos²³.

Entre las estrategias para desarrollar nuevos fármacos o tratamientos para una determinada patología que mejoren la eficacia o los efectos adversos de los ya existentes, se encuentra la búsqueda de moléculas con una estructura química similar. Este fue el criterio fundamental que se siguió en nuestro estudio para buscar una alternativa a la NAC que mejorase sus propiedades organolépticas y con análoga eficacia.

El poder disponer de una materia prima para la elaboración de la fórmula es un factor determinante desde el punto de vista galénico. Son también puntos importantes el que dicha materia prima esté comercializada como monocomponente y autorizada para uso humano, lo que nos informa sobre datos de seguridad, aunque la vía de administración sea diferente. En todo caso, puesto que la utilización del medicamento en el tratamiento de la ictiosis es por vía tópica, es lógico estimar que los potenciales efectos adversos que pueda ocasionar sean menores que los derivados de su administración sistémica.

Las FM de NAC 10% y urea 5% han resultado ser alternativas terapéuticas efectivas y seguras en el tratamiento de la ictiosis a las pocas semanas de uso⁶. Frente a todas las ventajas que presentaba inicialmente el tratamiento tópico con NAC, la fetidez de la emulsión debido a la presencia de los grupos SH libres dificultaba en muchos pacientes la continuidad del tratamiento¹⁷.

Entre todas las alternativas estudiadas, la carbocisteína, además de su similitud estructural con la NAC, pertenecer al mismo grupo terapéutico, presentar las mismas indicaciones y mecanismo de acción y su disponibilidad como materia prima en nuestro país, no presenta el radical SH libre. Todo esto provocó que fuera seleccionada como PA alternativo a la NAC.

Se seleccionó la misma concentración de carbocisteína que la empleada en la FM de NAC (10%), así como su asociación con urea 5%. Diversos autores han descrito que esta asociación, además de poseer un efecto sinérgico por ser la urea otro agente queratolítico, parece favorecer la absorción transcutánea de la NAC^{6,21}. Se estimó que, al igual que con la NAC, este efecto también se conseguiría con la carbocisteína.

El desarrollo de la FM de carbocisteína y urea se vio obstaculizado por su baja solubilidad y la elevada concentración (10%), lo que obligó a reducir el tamaño de partícula para mejorar la extensibilidad de la FM. Esto se consiguió con la utilización de un molinillo eléctrico.

La nueva FM de carbocisteína y urea contaba con la ventaja fundamental de la ausencia de olor desagradable, a diferencia de la NAC.

Con la sustitución de la NAC por carbocisteína se consiguió una mejora de las características organolépticas de la FM, lo que posibilitó su empleo como alternativa terapéutica frente al tratamiento con NAC.

Batalla *et al.* realizaron un estudio en cuatro pacientes de nuestro centro diagnosticados de ictiosis que recibieron tratamiento con la FM de carbocisteína y urea. Todos los pacientes, excepto uno, informaron que la efectividad de la FM de carbocisteína y urea era, al menos, similar a la FM inicial elaborada con NAC. La aceptación de la FM era mayor debido a la ausencia de olor fétido. Todos los pacientes refirieron buena tolerancia y ausencia de efectos adversos¹⁷.

Como inconveniente, la FM presentaba una mayor dificultad en la extensibilidad. Este obstáculo fue subsanado reduciendo el tamaño de partícula y humectando con glicerina durante el proceso de elaboración¹⁷.

El tratamiento debe individualizarse de acuerdo con el grado de tolerancia de los pacientes a los diferentes productos tópicos^{6,7}. Si fuera necesario, las concentraciones de NAC y urea se modificarían. Esta posibilidad se mantendría con la nueva FM de carbocisteína y urea.

Como conclusión, podemos afirmar que la molécula de carbocisteína resultó ser una buena alternativa terapéutica que subsana el olor desagradable de la NAC.

Figura 1. Procedimiento normalizado de trabajo de la nueva fórmula magistral de carbocisteína.

CARBOCISTEINA 10% + UREA 5% O/W II		Código: 377	
Forma fca.: Crema	Caducidad: 30 días	Siglas: CARBOCIS-C6	
Vía admón.: Tópica	Protegido luz: No	Validado el: 19/07/2017	
A elaborar por: Técnico/a	Conservar: T ^a . ambiente	Dispensable: Sí	
Indicaciones: Tratamiento sintomático de ictiosis e ictiosis lamelar.		Nivel de riesgo: MEDIO Elaboración: No estéril	
Composición			
! F	Cantidad comp	Componente	Cantidad elab
	5 g	Urea Acofarma	5 g
	44 ml	Agua estéril Versylene Fresenius 1L Fresenius Kabi	44 ml
	25 g	Neo PCL® O/W Acofarma	25 g
	10 g	Carbocisteína Acofarma	10 g
	15 g	Glicerina Acofarma	15 g
	1 g	Hidróxido sódico (NaOH) lentejas Acofarma	1 g
Equipamiento		Elaboración	
1 - Varilla de vidrio		<i>Pesar y medir todos los componentes.</i>	
1 - Balanza analítica Sartorius		<i>Pulverizar finamente la carbocisteína en la batidora de vaso. Una vez pulverizada añadir la glicerina y homogeneizar de nuevo en la batidora hasta formar una pasta fina. Reservar.</i>	
1 - Vaso de precipitados		<i>Disolver en el 10-20% del agua el hidróxido sódico.</i>	
1 - Agitador magnético y pastilla de agitación		<i>Disponer el resto agua en un vaso de precipitados y calentar a una temperatura entre 50 y 60°C.</i>	
1 - Probeta		<i>Incorporar la urea y agitar hasta completa disolución.</i>	
1 - Batidora		<i>Una vez disuelta la urea incorporar la fase acuosa a la pasta formada con la glicerina y la carbocisteína y homogeneizar de nuevo en la batidora de vaso. Incorporar lentamente la solución con hidróxido sódico y homogeneizar. Colocar en un vaso de precipitados Neo PCL® y fundir a la misma temperatura que la fase acuosa.</i>	
		<i>Cuando las dos fases alcancen la misma temperatura (50-60°C) incorporar progresivamente la fase acuosa (que está en la batidora de vaso) sobre la oleosa (Neo PCL®) bajo agitación.</i>	
		<i>Emulsificar de manera continua y progresivamente con batidora. Finalmente proceder a estabilizar la emulsión mediante agitación moderada durante toda la fase de enfriamiento.</i>	
		<i>Envasar y etiquetar.</i>	
Envasado: Cantidad a elaborar, 100 g repartidos en 1 Frasco plástico 125 mL con 100 g cada uno.			
Controles de calidad			
Control	Requisito	A realizar por	Muestreo
Caracteres organolépticos			
	Crema consistente de color blanquecino.	Técnico/a	No
Control de pH			
	5-6	Técnico/a	No

Forma fca.: forma farmacéutica; g: gramos; L: litros; ml: mililitros; NaOH: hidróxido sódico; O/W: Oil/Water; Vía Admón: vía de administración.

La FM de carbocisteína y urea desarrollada fue incluida como tratamiento tópico de la ictiosis gracias a su tolerabilidad, aceptabilidad y efectividad en el tratamiento de pacientes afectados de esta genodermatosis.

Financiación

Sin financiación.

Conflictos de intereses

Sin conflictos de intereses.

Aportación a la literatura científica

Las ictiosis congénitas son un grupo de genodermatosis que se incluyen dentro de las enfermedades raras. Actualmente no existe un

tratamiento curativo, sino que el objetivo terapéutico está dirigido a paliar los síntomas. Para ello se utilizan lubricantes, emolientes y queratolíticos. Además, al tratarse de enfermedades raras, existen pocos estudios que evalúen los tratamientos disponibles. Las formulaciones de N-acetilcisteína y urea han demostrado su efectividad en varias series de casos; sin embargo, su olor desagradable dificulta la continuidad del tratamiento.

En este estudio se pretende desarrollar una nueva fórmula magistral para el tratamiento tópico de las ictiosis congénitas con una molécula alternativa a la N-acetilcisteína que carezca de olor desagradable, que cumpla con los requisitos establecidos por la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria y el Formulario Nacional, y que, además de ser efectiva, sea aceptada y tolerada por los pacientes diagnosticados de ictiosis.

Bibliografía

- Batalla A, Dávila-Pousa C, Flórez Á. Alternativas terapéuticas tópicas y sistémicas para el tratamiento de las ictiosis. *Piel Form Contin Dermatol*. 2018;33(8):526-34. DOI: 10.1016/j.piel.2018.03.010
- Aranegui B, Hernández-Martín A. Tratamiento de las ictiosis congénitas. *Piel*. 2013;29(1):43-8. DOI: 10.1016/j.piel.2013.06.010
- Ictiosis lamelar [base de datos en Internet] Orphanet [2022; 15/11/2020]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=es&Expert=313
- Acofarma acetilcisteina May_Jun_2016_v4.pdf. Medicamentos con receta. Farmacia [monografía en Internet]. Scribd; 2016 [consultado 15/11/2020]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/339702600/acofarma-acetilcisteina-MayJun-2016-v4-pdf>
- Asociación Española de ictiosis. Pinta de colores la ictiosis y acaricia tus sueños. Asociación Española de Ictiosis [revista en Internet]. 2016 [consultado 15/11/2020];10:1-61. Disponible en: <https://www.ictiosis.org/wp-content/uploads/2020/06/revista-ictiosis.pdf>
- Bassotti A, Moreno S, Criado E. Successful treatment with topical N-acetylcysteine in urea in five children with congenital lamellar ichthyosis. *Pediatr Dermatol* [revista en Internet]. 2011 [consultado 10/11/2022]; 28(4):451-5. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2011.01375.x. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1525-1470.2011.01375.x>
- Rodríguez Pazos L, Ginarte M, Vega A, Toribio J. Ictiosis congénitas autosómicas recesivas. *Actas Dermosifiliogr* [revista en Internet] 2013 [consultado 15/11/2020];104(4):270-84. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-pdf/S0001731012001998>
- PubChem. PubChem [base de datos en Internet] National Library of Medicine [consultado 17/11/2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- BOT Plus 2. Base de Datos de Medicamentos [base de datos en Internet]. Consejo General de Colegios Farmacéuticos [2020; 17/11/2020]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de información de medicamentos [base de datos en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social [consultado 17/11/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Formulario Nacional [base de datos en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; [2ª edición 2019; 17/11/2020]. Disponible en: https://www.boe.es/biblioteca_juridica/abrir_pdf.php?id=PUB-NT-2019-112
- Casas ME. Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria [monografía en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo e Igualdad; 2014 [consultado 10/11/2020]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf
- Acetilcisteína. Ficha de información técnica [monografía en Internet]. Acofarma [consultado 17/11/2020]. Disponible en: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/fed113a94d562f88.pdf>
- Janeczek M, Moy L, Riopelle A, Vetter O, Reserva J, Tung R, et al. The Potential Uses of N-acetylcysteine in Dermatology: A Review. *J Clin Aesthetic Dermatol*. [revista en Internet] 2019 [consultado 10/11/2020];12(5)20-6. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6561714/pdf/jcad_12_5_20.pdf
- Cistina. Ficha de información técnica [monografía en Internet]. Acofarma [consultado 17/11/2020]. Disponible en: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/f20139a37b5ecdf.pdf>
- Carbocisteína. Ficha de información técnica [monografía en Internet]. Acofarma [consultado 17/11/2020]. Disponible en: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/fc76a4104e465ddd.pdf>
- Batalla A, Dávila-Pousa C, Feal C, Flórez Á. Topical carbocysteine: A new option for the treatment of ichthyosis. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(6):e357-9. DOI: 10.1111/pde.13638
- Cisteína. Ficha de información técnica [monografía en Internet]. Acofarma [consultado 17/11/2020]. Disponible en: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/f50667ff921b390f.pdf>
- Metionina. Ficha de información técnica [monografía en Internet]. Acofarma [consultado 17/11/2020]. Disponible en: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/fc6bf6a7fc6b4fd7.pdf>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). LABOFAR [base de datos en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social [consultado 17/11/2020]. Disponible en: <https://labofarcc.aemps.es/labofar/login.do#nav-no>
- Aranibar L, Vega N, Neely G. Uso de N-Acetilcisteína tópica en Ictiosis: Experiencia clínica en una serie de casos. *Rev Chil Dermatol* [revista en Internet]. 2017 [consultado 17/11/2020];32(1):64-1. Disponible en: <https://rcderm.org/index.php/rcderm/article/view/36>
- 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;31(3):395-7. DOI: 10.1111/pde.12305
- Oji V, Preil ML, Kleinow B, Wehr G, Fischer J, Hennies HC, et al. S1 guidelines for the diagnosis and treatment of ichthyoses – update. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15(10):1053-65. DOI: 10.1111/ddg.13340