



CARTAS AL DIRECTOR

Artículo bilingüe inglés/español

Evidencia seleccionada y cherry picking en formulación magistral

Selected evidence and cherry picking pharmaceutical compounding

Miguel González-Barcia^{1,2}, Cristina Mondelo-García^{1,2}, Francisco J. Otero-Espinar³, Anxo Fernández-Ferreiro^{1,2}

¹Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, España. ²Grupo Farmacología Clínica, Instituto Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, España. ³Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

Autor para correspondencia

Anxo Fernández Ferreiro
Servicio de Farmacia, Hospital Clínico
Universitario Santiago de Compostela,
Calle a Choupana, s/n
15706 Santiago de Compostela
(A Coruña), España.

Correo electrónico:
anxordes@gmail.com

Recibido el 16 de febrero de 2022;
aceptado el 20 de febrero de 2022.
Early Access date (03/09/2022).

DOI: 10.7399/fh.13230

Cómo citar este trabajo

González-Barcia M, Mondelo-García C, Otero-Espinar FJ, Fernández-Ferreiro A. Evidencia seleccionada y cherry picking en formulación magistral. *Farm Hosp.* 2022;46(2):100-1.

Sra. Directora:

Hemos leído con interés el artículo de revisión realizado por Ramos Martínez *et al.*¹ en el que se concluye, de manera equivocada, que la introducción de ciclodextrinas no es una alternativa viable para su uso en formulación magistral.

En primer lugar, los autores indican la complejidad de selección de ciclodextrinas para incorporar a una formulación magistral. Existen numerosos complejos con ciclodextrinas ya descritos en la bibliografía, en función de la vía de administración, seguridad y en la naturaleza física y tipo de fórmula magistral a desarrollar (líquida, semisólida o sólida)². No somos simples transcritores de fórmulas ya desarrolladas, sino que debemos tener la capacidad de buscar, seleccionar e interpretar los conocimientos científicos publicados, imprescindibles para la elaboración de nuevas fórmulas magistrales. Solo esto nos permitirá el avance e innovación en estas secciones.

Por otro lado, no es cierto que exista gran variabilidad entre proveedores y lotes. Sí que es verdad que hay diferencias en función del grado de sustitución, de igual forma existen diferencias entre polímeros o macromoléculas con diferentes pesos moleculares, o con diferentes grados de reticulación. No tiene el mismo comportamiento un polietilenglicol 300 que uno de 50.000 o los ácidos hialurónicos de bajo peso molecular (que son proinflamatorios) que los de alto peso molecular (con propiedades antiinflamatorias). Si decidimos emplear una determinada variedad con un grado de sustitución, no vamos a observar ninguna variedad mas allá de la que pueda tener cualquier excipiente farmacéutico³.

En cuanto a la afirmación realizada sobre "la alta complejidad que requiere la preparación de los compuestos de inclusión", no es correcta. Preparar la mayoría de los complejos de inclusión en disolución es tan sencillo como disolver la correspondiente ciclodextrina en la concentración deseada y a continuación el principio activo. Esto lo han mostrado los autores firmantes de esta carta con todos sus trabajos propios en el campo, todos ellos trasladados a las secciones de galénica y a la clínica⁴.

Otro aspecto que llama la atención en la revisión es el comentario acerca de la posible modificación de la biodisponibilidad del fármaco por el uso de las ciclodextrinas. Resulta obvio que cualquier técnica de hidrosolubilización, tanto con ciclodextrinas como otras técnicas habi-

tualmente utilizadas en formulación magistral (cambios de pH o el uso de cosolventes) va a suponer un incremento en la biodisponibilidad. Por otra parte, en la revisión se indica que las ciclodextrinas pueden incrementar la permeabilidad de membranas aumentando también la biodisponibilidad. Pero esto tampoco es exclusivo de las ciclodextrinas, los tensoactivos pueden modificar la permeabilidad oral, dérmica, nasal u ocular de muchos fármacos, los cosolventes como los polietilenglicoles, propilenglicol o incluso el etanol también pueden modificar la resistencia de la capa lipídica en la piel o de las mucosas y además son inhibidores de la bomba de eflujo PGP y de citocromos relacionados con la metabolización intestinal y hepática de principios activos. Todos ellos se utilizan en formulación magistral⁵.

Por último, y por limitación de caracteres, señalar que su uso incrementa el coste de la formulación magistral, tampoco es correcto. Como ejemplo, el último desarrollo realizado por el grupo firmante con un colirio de tacrolimus solubilizado con hidroxipropil- β -ciclodextrina. Este, no solo ha supuesto una mejora a nivel galénico, consiguiendo una mejor tolerabilidad (evita excipientes irritantes) y una mayor biopermanencia en superficie ocular, sino que además ha generado un ahorro anual de 9.600 € derivados de la utilización de tacrolimus como materia prima en vez de la formulación intravenosa comercializada, aspecto que ha sido incorporado a las medidas de eficiencia del Servicio de Farmacia⁴.

Quedan muchos aspectos en el campo de la formulación magistral que deben ser mejorados, y el posicionarse negativamente sobre las que mayor evidencia tienen en la actualidad, quizá no sea la estrategia más adecuada para permitir el crecimiento de estas secciones. Si no se aceptaran



los avances científicos en formulación magistral continuaríamos en la era de la alquimia.

Por todo ello, no podemos estar de acuerdo con las conclusiones establecidas en la citada revisión bibliográfica.

Bibliografía

- Ramos-Martínez B, Dávila-Pousa C, Merino-Bohórquez V, García-Palomo M, Flox-Benítez MP. Aplicación de las ciclodextrinas como excipientes en productos farmacéuticos: ¿por qué no en formulación magistral? *Farm Hosp*. 2022;46(1):31-9. Disponible en: <https://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/fh/article/view/11728>
- Saokham P, Muankaew C, Jansook P, Loftsson T. Solubility of Cyclodextrins and Drug/Cyclodextrin Complexes. *Molecules*. 2018;23(5):1161.
- Peng Soh JL, Liew CV, Sia Heng PW. Impact Of Excipient Variability On Drug Product Processing And Performance. *Curr Pharm Des*. 2015;21(40):5890-9.
- García-Otero X, Díaz-Tomé V, Varela-Fernández R, Martín-Pastor M, González-Barcia M, Blanco-Méndez J, et al. Development and Characterization of a Tacrolimus/Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin Eye Drop. *Pharmaceutics*. 2021;13(2):149.
- Buggins TR, Dickinson PA, Taylor G. The effects of pharmaceutical excipients on drug disposition. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007;59(15):1482-503.

Réplica de los autores

Beatriz Ramos-Martínez¹, Carmela Dávila-Pousa², Vicente Merino-Bohórquez³, Marta García-Palomo⁴, M.ª Pilar Flox-Benítez⁵

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid. España. Grupo de trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (antigua residente). ²Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra. España. Grupo de trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. ³Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. España. Grupo de trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Virgen de la Salud, Toledo. España. Grupo de trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. ⁵Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid. España. Grupo de trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Sra. Directora:

En respuesta a la carta al editor suscitada por las conclusiones del artículo de revisión "Aplicación de las ciclodextrinas como excipientes en productos farmacéuticos: ¿por qué no en formulación magistral?"¹ nos gustaría comentar:

En ningún momento se ha pretendido menospreciar ni contradecir los trabajos de investigación realizados con ciclodextrinas (CD) por otros compañeros en el ámbito de la formulación magistral, desarrollo e investigación de nuevas formas farmacéuticas¹. Nada más lejos de nuestro objetivo, que tiene como misión buscar excipientes que sirvan como alternativa a los de amplio uso en formulación magistral y permitan aumentar la solubilidad y mejorar la palatabilidad de algunos fármacos, como es el caso de las CD¹. Estas propiedades, de hecho, cobran un especial interés en las fórmulas orales líquidas destinadas a la población pediátrica, siendo las formas farmacéuticas no estériles más elaboradas en los servicios de farmacia hospitalaria. Sin embargo, aunque el número de publicaciones y trabajos de investigación sobre CD ha aumentado en los últimos años, el repertorio de medicamentos de fabricación industrial destinados a la población pediátrica que las contienen es anecdótico². A este respecto, solo existe en España una presentación comercial de ibuprofeno en solución que contiene beta-ciclodextrina (Dolorac pediátrico[®]).

En el último documento de consenso de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) sobre CD se advierte sobre la incertidumbre en la seguridad de su utilización en pacientes pediátricos menores de 2 años y en pacientes con insuficiencia renal, lo cual podría justificar por qué no se dispone de más presentaciones comerciales pediátricas que las incluyan³. Consideramos importantes y muy valiosos todos los informes de expertos elaborados desde la EMA y la experiencia de la industria farmacéutica en la inclusión de nuevos excipientes en sus medicamentos, principalmente por temas de estabilidad, trazabilidad, seguridad y toxicidad para poder aplicarlos en formulación magistral.

Por otro lado, las revisiones sistemáticas son publicaciones que sintetizan la evidencia disponible (con sus fortalezas y debilidades) y constituyen herramientas fundamentales para la toma de decisiones en el ámbito sanitario. En el campo de la farmacotecnia, de hecho, sirven como punto de partida para desarrollar e investigar nuevas formulaciones. Las comisiones de farmacia y terapéutica de los hospitales deciden la inclusión de nuevos medicamentos en el hospital, aunque no tengan experiencia previa con los mismos, en base a la evidencia científica publicada, que es exactamente lo mismo que hemos realizado en nuestra revisión con respecto a la inclusión de CD en formulación magistral¹.

Los autores del artículo, como miembros integrantes del grupo de trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), trabajamos para dar solución a las necesidades terapéuticas no cubiertas de muchos pacientes, como los pediátricos, a través de la formulación magistral, partiendo de la realización de estudios de estabilidad físico-química y microbiológica según las guías de la International Conference of Harmonisation (ICH) y así garantizar la calidad, seguridad y eficacia que exigen este tipo de preparaciones⁴. También hemos colaborado con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en la estandarización y publicación del Formulario Nacional, seleccionando los excipientes más adecuados y seguros en base a la evidencia científica disponible.

En resumen, consideramos que la utilización de CD en formulación magistral de forma indiscriminada actualmente puede resultar prematuro y precipitado. Esta conclusión no es incompatible con que se continúe investigando en el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas que incorporen CD, siendo preciso el estudio de su seguridad, eficacia y estabilidad en diferentes formas farmacéuticas según guías ICH⁴, con el fin de que en el futuro consigamos aprovechar las buenas propiedades de estos excipientes y podamos proporcionar mejores fórmulas magistrales a nuestros pacientes.

Bibliografía

- Ramos-Martínez B, Dávila-Pousa C, Merino-Bohórquez V, García-Palomo M, Flox-Benítez MP. Aplicación de las ciclodextrinas como excipientes en productos farmacéuticos: ¿por qué no en formulación magistral? *Farm Hosp*. 2022;46(1):31-9.
- Casanova-Martín AR. Estado actual de la utilización de ciclodextrinas en formulaciones pediátricas [Pregado]. San Cristóbal de la Laguna: Universidad de la Laguna; 2019.
- Committee for Human Medicinal Products: Questions and answers on cyclodextrins used as excipients in medicinal products for human use. EMA/CHMP/495747/2013. 9/10/2017 [consultado 30/04/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/cyclodextrins-used-excipients-report-published-support-questions-answers-cyclodextrins-used_en.pdf
- Merino-Bohórquez V, Delgado-Valverde M, García-Palomo M, Dávila-Pousa MC, Cañete C, Villaronga M, et al. Physicochemical and microbiological stability of two new oral liquid formulations of clonidine hydrochloride for pediatric patients. *Pharm Dev Technol*. 2019;24(4):465-78.