

# FARMACOTECNIA

## BOLETÍN INFORMATIVO

VOLUMEN 3. Nº 2 MAYO-SEPTIEMBRE 2013



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

### SUMARIO

- **Formulación magistral con Plo Gel en el tratamiento del dolor neuropático**
- **Conceptos relacionados con los estudios de estabilidad**
- **Directrices para la elaboración segura de preparados estériles (ISMP)**
- **Desarrollo de una nueva formulación de propranolol**
- **V Simposium Rafael Alvarez Colunga. Estudios de estabilidad: Budesonida viscosa 0,2 mg/MI**
- **Recursos electrónicos: Global research in paediatric**
- **Novedades editoriales**
- **Bibliografía fórmulas magistrales**
- **Bibliografía mezclas intravenosas**
- **Otras referencias bibliográficas**

### FORMULACIÓN MAGISTRAL CON PLO GEL EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

El abordaje del tratamiento del dolor neuropático implica en muchas ocasiones la utilización de una gran cantidad de fármacos que actúan por diferentes mecanismos de acción: antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), analgésicos opioides, anestésicos (prilocaína, lidocaína), adyuvantes como los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), clonidina, capsaicina, ketamina... Tradicionalmente estos fármacos están comercializados para administrarse por vía oral o intravenosa, alcanzando altas concentraciones

sistémicas que en tratamientos prolongados o dosis elevadas pueden provocar la aparición de efectos adversos: hemorragias gastrointestinales en caso de AINEs, boca seca, hipotensión e hipertensión de rebote en el caso de clonidina, sedación e hipotensión postural junto con efectos colinérgicos en el caso de los antidepresivos tricíclicos, alucinaciones, náuseas y vómitos con ketamina...<sup>1</sup>

Otras vías de administración alternativas que minimizan los efectos adversos sistémicos son la tópica y la transdérmica. La administración tópica proporciona efectos locales en las inmediaciones del sitio de administración con mínimas concentraciones séricas de los mismos, disminuyendo la aparición de efectos adversos sistémicos. En la administración transdérmica los fármacos se aplican sobre la piel al igual que la vía tópica, pero el objetivo es proporcionar una liberación lenta y progresiva del fármaco, manteniendo niveles relativamente constantes en sangre durante un periodo de tiempo determinado.<sup>1</sup>

La mayor parte de los fármacos utilizados en ésta indicación no están comercializados en formas de dosificación adecuadas para la administración tópica y transdérmica, y hay que recurrir a la formulación magistral mediante vehículos de administración idóneos para estas vías.

**Pluronic lecitin organogel (PLO gel)** es un vehículo para administración tópica y transdérmica de fármacos que fue desarrollado en los años 90 en EEUU, y cuya formulación se ha ido perfeccionando a lo largo de los años.<sup>2</sup> Tiene un interés especial porque sirve como sistema de administración tanto tópico como transdérmico de fármacos debido a su comportamiento “*respondedor a estímulos*” ya que permite la liberación de los mismos según estímulos físicos (temperatura, luz), químicos (pH) o biológicos (enzimas).<sup>3</sup> Además este vehículo permite al fármaco atravesar la barrera lipídica del estrato córneo de la piel sin dañarla, llegando a difundir hasta el torrente circulatorio dérmico-epidérmico.<sup>2</sup>

En el tratamiento del dolor neuropático el PLO gel como vehículo de administración presenta las siguientes ventajas:

- La penetración transdérmica permite obtener efectos terapéuticos más rápidos.
- La utilización de dosis más bajas de fármacos con la consiguiente disminución de los efectos adversos sistémicos.
- Alto poder emoliente.
- No ser irritante para la piel.
- Permitir asociar varios fármacos coadyuvantes.
- Ser un vehículo adecuado para fármacos hidrosolubles y liposolubles.
- Facilitar la individualización de los tratamientos (dosis de fármacos y asociación de los mismos).

El PLO gel es una emulsión con aspecto de gel de color amarillo opaco, compuesta por palmitato de isopropilo (o miristato de isopropilo), lecitina de soja, agua y pluronic 127. La lecitina de soja (contiene ácido palmítico, esteárico, palmitoleico, oleico, linoleico, linoléico y araquidónico) actúa como surfactante natural y tiene poder emulsificador. Pluronic F127 es un copolímero compuesto por óxido de polipropileno y óxido de polietileno y tiene actividad como surfactante no iónico soluble a bajas temperaturas.<sup>2,4</sup>

La emulsión de PLO gel está constituida por una fase oleosa ( 22% v/v ó 20% p/v de la emulsión )

compuesta por una dilución 1:1 de lecitina de soja y palmitato de isopropilo, y una fase acuosa constituida por pluronic 127 disuelto al 20-30% en agua.<sup>2,5,6</sup> Además conviene añadir ácido sórbico (0,2% p/v) o sorbato potásico a ambas fases por su poder inhibidor del crecimiento de hongos y levaduras.<sup>3,4</sup> La fase oleosa se prepara a temperatura ambiente pero se puede calentar para favorecer la disolución de la lecitina de soja en el palmitato de isopropilo, y mantener en un baño maría si fuera necesario. La fase acuosa debe trabajarse en frío, porque a bajas temperaturas tiene consistencia líquida y a altas temperaturas adquiere consistencia de gel.

Para la elaboración de la emulsión, las fases acuosa y oleosa deben mezclarse mediante trasvases de jeringa a jeringa a través de los conos con conexión luer-lock para pequeños volúmenes o mediante agitadores eléctricos de bajas revoluciones para volúmenes superiores a 50 ml.<sup>7</sup> La fuerza de cizallamiento ejercida produce una micela pequeña y uniforme de tamaño que es esencial para la correcta formulación de la emulsión.<sup>3,4,6</sup> PLO gel también existe comercializado en forma de kit con las fases acuosas y oleosas por separado, aunque también puede formularse de modo individual.<sup>8</sup> (Video explicativo elaboración :

Los fármacos ideales para formular en PLO gel como vehículo de administración transdérmica deben tener una potencia química de pocos miligramos diarios, ser moléculas de pequeño tamaño, tener una alta solubilidad lipídica y una razonable solubilidad en agua y no ser irritantes ni sensibilizantes para la piel.<sup>6</sup> Los fármacos deben ser incorporados en la fase acuosa u oleosa, dependiendo de la solubilidad antes de mezclar las dos fases. Si el fármaco es lipófilo, generalmente se mezcla previamente con solventes (propilenglicol, etoxidiglicol, glicerina) hasta formar una pasta la cual se mezcla con la fase acuosa u oleosa.<sup>3</sup>

Hay una gran variedad de fármacos que se han estudiado solos o en combinación con PLO gel: hormonas , AINEs, inhibidores selectivos de la

recaptación de serotonina, antipsicóticos, secretina, clínicos de fármacos formulados tópicamente para el levodopa, morfina, dexametasona, insulina, clonidina tratamiento del dolor neuropático, en PLO gel u otros con gabapentina y ketamina...<sup>2,3,9,10,11</sup> En la siguiente vehículos: tabla se exponen algunos ejemplos de ensayos

FORMULACIÓN	OBJETIVO	REFERENCIA BIBLIOGRAFICA
PLO gel con ketamina	Aplicación tópica en los sitios de dolor para tratamiento del dolor neuropático	Flores JA, Crowley KL, inventors. Process for the preparation of ketamine ointment. US patent 5 817 699. October 6, 1998.
Amitriptilina 2% con ketamina 1%	Síndrome del dolor neuropático	- Lynch et al. Topical Amitriptyline and Ketamine in Neuropathic Pain Syndromes: An Open-Label Study. The Journal of Pain 2005,6(10):644-649 - Lynch et al. Topical 2% Amitriptyline and 1% Ketamine in Neuropathic Pain Syndromes. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. Anesthesiology 2005,103:140-6
PLO gel con ketamina 10%	Alodinia en el síndrome de dolor regional complejo	Finch et al. Reduction of allodynia in patients with complex regional pain syndrome: A double-blind placebo-controlled trial of topical ketamine. Pain 2009, 146:18-25.

En la siguiente tabla podemos encontrar referencias bibliográficas de fórmulas con PLO gel para el dolor neuropático:

FORMULACION	REFERENCIA BIBLIOGRAFICA
PLO gel con ketamina 5%, amitriptilina 2% y gabapentina	PLO gel application in pharmacy compounding Vol. I. Disponible en <a href="http://www.plo-gel.com">www.plo-gel.com</a> .
PLO gel con ketoprofeno 10% y loperamida 7,5%	PLO gel application in pharmacy compounding Vol. II. Disponible en <a href="http://www.plo-gel.com">www.plo-gel.com</a> .
PLO gel con amitriptilina 2%, baclofeno 5%, ketamina 5%, ketoprofeno 10 %	Allen Loyd V Jr. Amitriptyline Hydrochloride 2%, Baclofen 5%, Ketamine Hydrochloride 5%, Ketoprofen 10% in Pluronic Lecithin Organogel. IJPC Nov/Dec 2010
PLO gel con baclofeno 5%, capsaicina 0,075%, ketoprofeno 10% y tetracaina 2%	Allen Loyd V Jr. Baclofen 5%, capsaicin 0,075%, ketoprofen 10%, and tetracine 2% in pluronic lecithin organogel. IJPC Nov/Dec 2010.
PLO gel con baclofeno 5%, gabapentina 5%, ketoprofeno 10% y lidocaína 5%	Allen Loyd V Jr. Baclofen 5%, gabapentin 5%, ketoprofen 10%, and lidocaine 5% in pluronic lecithin organogel. IJPC Nov/Dec 2010.
PLO gel con amitriptilina 4%, detrometorfano 20% y tramadol 5%	Allen Loyd V. Amitriptyline 4%, dextromethorphan hydrobromide 20%, and tramadol hydrochloride 5% in pluronic lecithin organogel gel. IJPC May/June 2011

FORMULACION	REFERENCIA BIBLIOGRAFICA
PLO gel con amitriptilina 2%	Compounding for the management of pain. Secundum artem, vol 8, nº 4. Disponible en <a href="http://www.perrigo.com/business/education.aspx">http://www.perrigo.com/business/education.aspx</a>
PLO gel con capsaicina 0,05% y ketamina 2%	- PLO gel application in pharmacy compounding Vol. II. Disponible en <a href="http://www.plo-gel.com">www.plo-gel.com</a> . - Compounding for the management of pain. Secundum artem, vol 8, nº 4. Disponible en <a href="http://www.perrigo.com/business/education.aspx">http://www.perrigo.com/business/education.aspx</a> . - Topical medication for orofacial neuropathic pain. IJPC May/Jun 2010.
PLO gel con ketoprofeno 10%, clonidina 0,2% y gabapentina 6%.	Corral García-Segura, J; Pérez Llorens, L; Corral García-Segura, L.; Corral Aragón, A. Preparación de geles PLO utilizando agitadores de bajas revoluciones. Presentado como póster en el Congreso y Salón europeo de farmacia, medicamentos y parafarmacia. Madrid, 2012. Disponible en <a href="http://www.farmaciamagistral.com">www.farmaciamagistral.com</a> .

Algunos ejemplos específicos de estas formulaciones:

**Ketoprofeno 10 % en PLO gel<sup>†</sup>**

*Ketoprofeno*..... 10 g  
*Etoxidiglicol (Transcutol)*..... 20 mL  
*Solución de lecitina de soja con palmitato de isopropilo\**..... 22 mL  
*Pluronic F127 gel 20 %\*\* c.s.p.* ..... 100 mL

\*La solución de lecitina de soja con palmitato de isopropilo se formula con lecitina de soja 10 g, palmitato de isopropilo 10 g y ácido sórbico 200 mg. Se calienta el palmitato de isopropilo y se disuelven en él el ácido sórbico y la lecitina de soja.

\*\*La solución de Pluronic F127 gel 20% se prepara disolviendo 200 mg de ácido sórbico en 100 ml de agua destilada fría y añadiendo sobre ello 20 g de Pluronic F127.

Disolver en vaso de precipitados el ketoprofeno en el etoxidiglicol y mezclar con los 22 ml de la solución de lecitina de soja con palmitato de isopropilo (fase oleosa). Determinar el volumen de pluronic gel 20% (fase acuosa) necesario para los 100 ml de gel, y mezclar ambas fases, mediante agitador eléctrico de bajas revoluciones o mediante 2 jeringas conectadas con cono luer lock.

**Capsaicina 0,05% y Ketamina clorhidrato 2% en PLO gel**

*Capsaicina*.....50 mg  
*Ketamina Clorhidrato*.....2 g  
*Etanol 95%*.....5 mL  
*Solución de lecitina de soja con palmitato de isopropilo*.....22 mL  
*Pluronic F127 gel 20 % c.s.p.* ..... 100 mL

Disolver en vaso de precipitados la capsaicina y la ketamina en el etanol y mezclar con los 22 ml de la solución de lecitina de soja con palmitato de isopropilo (fase oleosa).

Determinar el volumen de pluronic gel 20% (fase acuosa) necesario para los 100 ml de gel, y mezclar ambas fases, mediante agitador eléctrico de bajas revoluciones o mediante 2 jeringas conectadas con cono luer lock.

**Baclofeno 5%, gabapentina 5%, ketoprofeno 10% y lidocaina 5% en PLO gel**

*Baclofeno*.....5 g  
*Gabapentina* .....5 g  
*Ketoprofeno*..... 10 g  
*Lidocaina clorhidrato*.....5 g

*Etoxidiglico*.....10 g  
*Solución de lecitina de soja con  
palmitato de isopropilo*.....22 mL  
*Pluronic F127 gel 30 % c.s.p.* .....100 mL

Disolver en vaso de precipitados el baclofeno, la gabapentina, el ketoprofeno y la lidocaína en el etoxidiglicol y mezclar con los 22 ml de la solución de lecitina de soja con palmitato de isopropilo (fase oleosa). Determinar el volumen de pluronic gel 30% (fase acuosa) necesario para los 100 ml de gel, y mezclar ambas fases, mediante agitador eléctrico de bajas revoluciones o mediante 2 jeringas conectadas con cono luer lock.

Periodo de validez: 30 días.

Se debe informar al paciente sobre cómo administrar estas formulaciones. Las zonas de aplicación, deben ser limpiadas previamente, y administrar aproximadamente 4 mililitros del gel, tres veces al día. Además se le debe advertir que puede cambiar la consistencia del gel con la temperatura. Debe almacenarse a temperatura ambiente, protegido de la luz, y al administrarse sobre la piel puede variar la consistencia y hacerse mucho más viscoso por efecto de la temperatura.

**Autora: Marta García Palomo. Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Salud. Toledo**

#### *Bibliografía:*

1. Pereira M, Perpetua A, Dos Santos J. Topical Analgesic. Rev Bras Anesthesiol 2012; 62(2):244-252,
2. Murdan S. A review of pluronic lecithin organogel as a topical and transdermal drug delivery system. Hosp Pharm 2005;12:267-270.
3. Almeida H et al. Pluronic F-127 and Pluronic Lecithin Organogel (PLO): Main Features and their Applications in Topical and Transdermal Administration of Drugs. J Pharm Pharmaceut Sci 2012;15(4): 592 – 605.
4. Professional Compounding Centers of America Training Course, 1998. Modified for PCL Labs, Spring 2002.
5. Plo gel kit- Product Information. Obtenido de [www.plo-gel.com](http://www.plo-gel.com)
6. The history of pluronic lecithin organogel: an interview with Marty Jones, BSPHarm, FACA, FIACP. Int J Pharm Compd 2003;7(3):180-182.
7. Corral García-Segura, J; Pérez Llorens, L; Corral García-Segura, L.; Corral Aragón, A. Preparación de geles PLO utilizando agitadores de bajas revoluciones. Presentado como póster en el Congreso y Salón europeo de farmacia, medicamentos y parafarmacia. Madrid, 2012. Disponible en [www.farmaciamagistral.com](http://www.farmaciamagistral.com).
8. PLO gel Kit (Pharmamedica Enterprise). Disponible en [www.plo-gel.com](http://www.plo-gel.com).
9. PLO gel application in pharmacy compounding Vol. I. Disponible en [www.plo-gel.com](http://www.plo-gel.com).
10. PLO gel application in pharmacy compounding Vol. II. Disponible en [www.plo-gel.com](http://www.plo-gel.com).

La estabilidad de PLO gel puede verse afectada por varios factores:<sup>1</sup>

- Los fármacos formulados a partir de clorhidratos (amitriptilina HCl, lidocaína HCl), especialmente cuando están combinados o en elevadas concentraciones en el gel, pueden causar la separación de las fases.
- Los principios activos que van formulados a una concentración incluso superior a la de la fase acuosa en la emulsión, pueden causar también la separación de las fases. En este caso, convendría elevar la proporción de la fase acuosa con pluronic 127 del 20% al 30%, y no utilizar ningún agente humectante.<sup>12</sup>

La estabilidad físico-química y microbiológica del PLO gel con los principios activos incorporados está aún por determinar. Hay pocas publicaciones al respecto, aunque en alguna de ellas la estabilidad físico-química puede ser de 30 días<sup>12</sup> o incluso de hasta 180 días.<sup>13</sup> En ausencia de estudios de estabilidad, otros autores proponen periodos de validez de 14 días a temperatura ambiente y protegido de la luz.<sup>4</sup>

11. The use of Pluronic lecithin organogels in the transdermal delivery of drugs. *Int J Pharm Compd.* 2012;16(1):62-3.
12. Allen Loyd V Jr. Baclofen 5%, gabapentin 5%, ketoprofen 10%, and lidocaine 5% in pluronic lecithin organogel. *IJPC Nov/Dec 2010.*
13. Peakock GF. Evaluation of the stability of acetaminophen in pluronic lecithin organogel and the determination of an appropriate beyond-use date. *Int J Pharm Compd.* 2012; 16(5):428-430.

## CONCEPTOS RELACIONADOS CON LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

La estabilidad es el grado en el cual un producto mantiene, dentro de los límites establecidos y a lo largo del periodo de almacenamiento y uso, las mismas características y propiedades que posee en el momento de la fabricación. La USP-NF establece cinco tipos de estabilidad; estabilidad química, física, microbiológica, terapéutica y toxicológica.

Entre los múltiples factores que podrían incidir sobre la estabilidad de un producto farmacéutico nos encontramos básicamente con tres tipos:

- a) Factores relacionados con la composición y formulación: Interacción potencial entre principios activos y excipientes, proceso de elaboración, forma farmacéutica, propiedades del disolvente y pH, tamaño de partícula, tipo de envase etc.
- b) Condiciones ambientales durante el almacenamiento, transporte y manipulación: humedad, temperatura, oxígeno, luz, radiación y CO<sub>2</sub>.
- c) Tiempo transcurrido desde la elaboración hasta la administración del producto.

El objetivo de los estudios de estabilidad es proporcionar evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas, microbiológicas y biológicas de un medicamento varían con el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales (temperatura, luz, humedad).

Un ensayo de *estabilidad* se utiliza para determinar la fecha de caducidad o la fecha límite recomendada de uso para una formulación, y para establecer las condiciones adecuadas de almacenamiento.

Un ensayo de *potencia* es un ensayo cuantitativo diseñado para determinar la cantidad de principio activo presente en un preparado/ fórmula.

Los ensayos para determinar potencia pueden ser o no ser ensayos "indicadores de estabilidad". La estabilidad sólo puede ser determinada por un "*ensayo indicador de estabilidad*", el cual puede determinar ambos, potencia y estabilidad.

Los estudios de estabilidad cuantifican el fármaco/s intacto en presencia de productos de degradación u otros componentes o excipientes, necesario para obtener resultados precisos y fiables. La interferencia o posible solapamiento entre el principio activo y los productos de degradación se puede valorar forzando la degradación del principio activo e ingredientes inactivos para confirmar que no hay degradantes que interfieren con el principio activo. La degradación se puede forzar mediante cambios de temperatura (calor) y humedad, exposición a radiación UV, exposición a ácidos y bases, a peróxidos...

La concentración a tiempo cero es considerada el 100% y los valores siguientes se comparan con el valor inicial. Ocasionalmente puede aparecer un valor superior al 100% que puede estar relacionado con una homogenización inadecuada de la muestra, evaporación del disolvente, variabilidad analítica..., entre otros factores.

Los resultados se expresan con su desviación estándar, que permite valorar la dispersión de los mismos. El valor de las medias obtenidas en los tiempos de muestreo permite apreciar la tendencia a la degradación o si el fármaco es relativamente estable. Farmacopeas, como la USP, han establecido que para la mayoría de los preparados formulados, el fármaco es

estable si se mantiene por encima del 90% de la concentración inicial, incluida la desviación estándar (o en el rango 90-110%).

Los estudios de estabilidad deben determinar también el pH y posibles cambios físicos en la formulación (apariencia general, color, uniformidad, formación de gas, facilidad de resuspensión...), a distintos tiempos de muestreo.

Los aspectos a tener en cuenta a la hora de valorar un estudio de estabilidad, realizado para asignar una fecha límite de uso, de una fórmula magistral son los siguientes:

- Descripción completa de la fórmula, incluidos excipientes, y si el principio activo es una materia prima o una especialidad.
- Condiciones de almacenamiento (temperaturas de estudio y tipos de envase)
- Si el método analítico utilizado es "indicador de estabilidad"
- Calidad de la revista (peer-review)
- Si se indican nº lotes de los componentes de la fórmula ensayada
- Equipo analítico utilizado, fabricante y modelo
- Si el ensayo está suficientemente detallado para poder reproducirlo
- Calidad de los productos utilizados en el análisis
- Si los tiempos de muestreo son útiles y razonables

- Si las muestras se han determinado al menos por triplicado
- Si hay interferencias o superposición con el pico del fármaco
- Si se ha realizado un estudio de descomposición acelerado (test de estrés)
- Si se incluyen los cromatogramas o tiempos de elución
- Si se ha utilizado una curva de calibración estándar del 80-120%
- La linealidad de la curva de calibración (> o igual 0,995)
- Si se indica el coeficiente de variación intradía e interdía (< 3%)
- Si se ha realizado una valoración de los cambios físicos de la fórmula y el pH en los tiempos de muestreo
- En caso de algún resultado anómalo ¿está explicado de forma adecuada?
- ¿La conclusión es acorde a los resultados obtenidos o se extra limita a los mismos?

La Conferencia Internacional de Armonización (ICH) establece estándares para el diseño de estudios de estabilidad, como guías para la validación del método analítico y la realización de los test de estrés.

- La Vonn A. Williams, Mitchell Blaine Hastings. Identifying the criteria of a valid stability study. International Journal of Pharmaceutical Compounding 2009;13(1).
- William J Zolner. Designing a quality control potency testing program for a compounding pharmacy. International Journal of Pharmaceutical Compounding 2009;13(5).
- <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>

## ACTAS DE LA CUMBRE DE SEGURIDAD DEL ISMP SOBRE LA ELABORACIÓN ESTÉRIL : DIRECTRICES PARA LA ELABORACIÓN SEGURA DE PREPARADOS ESTÉRILES

### (Proceedings from the ISMP Sterile Preparation Compounding Safety Summit: Guidelines for SAFE Preparation of Sterile Compounds 2013)

Dada la relevancia de los incidentes relacionados con la elaboración de medicamentos estériles, que pueden comprometer seriamente la seguridad del paciente, el ISMP convocó en octubre de 2011 una cumbre con más de 60 expertos en este campo con el fin de establecer las directrices, prácticas de seguridad y procedimientos necesarios para garantizar la elaboración segura de preparados estériles, especialmente por vía intravenosa.

La cumbre fue co-patrocinada por la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN) y la Sociedad Americana de Farmacéuticos del Sistema de Salud (ASHP). Además contó con la presencia de un representante de la FDA, así como un representante del comité de la USP que supervisa las revisiones futuras del capítulo <797> de la USP.

La cumbre dio lugar a una serie de pautas y prácticas de seguridad, que fueron acordados por consenso para garantizar la elaboración segura de preparados estériles. Los asistentes a la cumbre acordaron apoyar plenamente los estándares de calidad

- <https://www.ismp.org/Tools/guidelines/IVSummit/IVCGuidelines.pdf> [Consulta: 20-9-2013]
- Darryl S. Rich, PharmD, MBA, FASHP, Matthew P. Fricker Jr, MS, FASHP, Michael R. Cohen, MS, ScD, FASHP and Stuart R. Levine, PharmD. .Guidelines for the Safe Preparation of Sterile Compounds: Results of the ISMP Sterile Preparation Compounding Safety Summit of October 2011. *Hospital Pharmacy* Volume 48, Number 4 / April 2013 . <http://thomasland.metapress.com/content/h46t8h7265843056/fulltext.pdf> [Consulta: 20-9-2013]

## DESARROLLO DE UNA NUEVA FORMULACIÓN DE PROPRANOLOL

El uso del propranolol en el hemangioma infantil como primera línea de tratamiento, lo han convertido en una de las fórmulas magistrales más demandadas sobre todo a nivel extrahospitalario; además de su uso en otras patologías de neonatos y lactantes, grupos de edad para los cuales la elaboración de soluciones y suspensiones son imprescindibles.

En el boletín de Farmacotecnia vol 1 nº1, Octubre-Noviembre 2011, se referenciaban varias

descritos en el Capítulo <797> de la USP. Las directrices resultantes se dividieron en 14 procesos centrales:

1. Políticas y procedimientos para la elaboración de preparaciones estériles
1. Entrada de pedidos y verificación,
2. Almacenamiento de medicamentos en las áreas estériles de elaboración
3. Montaje de productos y materiales para la elaboración
4. Composición
5. Conservación del medicamento
6. Preparation of Source/Bulk Containers
7. Tecnología / automatización utilizada para la elaboración
8. Software de flujo de trabajo IV
9. Dispositivos automatizados de elaboración IV
10. Control de calidad / verificación final
11. Etiquetado de productos
12. Mantenimiento de registros
13. Gestión del personal.

Cada uno de los procesos fueron clasificados en 3 niveles: obligatorio, estándar y de recomendación.

Los participantes concluyeron que la adhesión a estas pautas en las instituciones sanitarias mejorarán la seguridad y reducirán los errores perjudiciales para los pacientes de los preparados estériles.

fuentes bibliográficas que describían fórmulas magistrales de propranolol, elaboradas con jarabe simple entre sus componentes y a la concentración de 1 mg/ml excepto la de Nahata MC a 5 mg/ml.

Recientemente se ha publicado un estudio de estabilidad de una formulación de propranolol utilizando un excipiente comercial *sin* azúcar y a la concentración de 2 y 5 mg/ml, posible alternativa para pacientes con dosis mayores y/o para pacientes diabéticos.



Las suspensiones de propranolol a 2 y 5 mg/ml se elaboraron utilizando como excipiente Ora Blend SF (= Ora Plus:Ora Sweet SF 1:1) , envasadas en envases de plástico topacio y almacenadas a 4°C y 25°C. El tiempo de muestreo fue semanal hasta los 120 días. Las muestras fueron analizadas por un método validado indicador de estabilidad (HPLC-UV). La suspensión se

consideró estable si se mantenía por encima del 90% de la concentración inicial de propranolol. Durante los tiempos de muestreo se midió el pH y la compatibilidad física se evaluó viendo las variaciones de color, gusto, y precipitación. Ambas concentraciones de propranolol se mantuvieron estables a ambas temperaturas durante los 120 días de estudio

<http://www.cjhp-online.ca/index.php/cjhp/article/view/1234>

#### **V SIMPOSIUM RAFAEL ALVAREZ COLUNGA. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD: BUDESONIDA VISCOSA 0,2 mg/ml.**

En Abril se celebró en Sevilla el V Simposium Rafael Alvarez Colunga. Formulación pediátrica unificación de criterios. Entre los temas tratados, todos de gran interés, siguen teniendo gran importancia los estudios de estabilidad de fórmulas elaboradas para pacientes pediátricos. Citar el desarrollo y caracterización de una fórmula de budesonida viscosa 0,2 mg/ml para el tratamiento de la esofagitis esofágica a partir de materia prima de budesonida, dada la ausencia en la bibliografía de una formulación similar con su correspondiente estudio de estabilidad. La composición de la fórmula desarrollada es:

Budesonida	0,02 g
Polisorbato 80	2 g
Metilcelulosa	1 g
Ácido cítrico	0,1 g
Citrato sódico	0.05 g
Sacarina sódica	0.05 g
Metilparaben	0.044 g
Propilparaben	0.02 g
Agua purificada c.s.p.	100 ml

pH aproximadamente 4.

Los autores realizaron un estudio de la estabilidad física de la fórmula, caracterización reológica y textura; de estabilidad química, variación de pH y concentración de budesonida y un estudio de la liberación del principio activo de la fórmula. El periodo de estudio fue de 90 días y las temperaturas de estudio fueron de 5°C, 25°C y 40°C.

La budesonida se mantuvo estable durante los 90 días de estudio tanto a 5°C como a 25°C.

Autores: Lucero MJ, Casas M, Vinueza DR. Dpto de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.

<http://www.formulistasdeandalucia.es/ficherosgrandes/symposiumV.pdf>



<http://www.grip-network.org/index.php/the-grip-project>

Proyecto financiado por la Unión Europea con el objetivo de estimular y facilitar el desarrollo y uso seguro de medicamentos en niños. El proyecto nace principalmente por la ausencia de una evaluación adecuada de los fármacos utilizados en pediatría, ya que la mayoría no disponen de información suficiente sobre pautas posológicas, ajuste de dosis y administración. Los miembros del GRIP trabajan para construir y mantener una infraestructura que permita reducir la fragmentación actual en los esfuerzos para el estudio y desarrollo de fármacos en niños. En GRIP participan miembros de Europa, Norte América y Japón; y miembros de la OMS. Al unir las redes de investigación pediátricas existentes, GRIP englobará a más de 1000 instituciones mundiales.

Esta página es la principal herramienta de comunicación del GRIP y se actualiza para proporcionar.

información de calidad sobre el trabajo realizado por sus miembros en el campo de la farmacología clínica pediátrica. GRIP se divide en nueve paquetes de trabajo que son los pilares de la red. Entre ellos destacar los destinados a la formulación pediátrica, a nuevos métodos para estudios clínicos en pediatría y al desarrollo de fármacos en neonatos

La página dispone de un blog como punto de encuentro para discutir el trabajo de la red. Realizan periódicamente "webinars" (hasta la fecha han realizado cuatro) en los que se han tratado temas como la formulación pediátrica, los excipientes en neonatos (propilenglicol), la elaboración y manipulación de medicamentos en niños (problemas y soluciones), y el desarrollo de fármacos pediátricos con buena palatabilidad (herramientas para enmascarar el sabor).

## NOVEDADES EDITORIALES

Bink CD, Nowobilski-Vasilios A. **Extended Stability for Parenteral Drugs**. Fifth edition. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda MD. 2013; 326 pages.

La escasez de datos publicados sobre estabilidad más allá de 24 horas ha sido un factor limitante en el cuidado de los pacientes. Esta edición es parte de un proyecto de información continuada orientado a identificar, revisar y recoger información relevante en un formato sencillo. La nueva edición cuenta con 160 monografías de estabilidad y algunas cuentan con nueva información para distintos tipos de envases y para distintos tipos de infusores elastoméricos.

McElhiney LF. **Compounding Guide for Ophthalmic Preparations** 2013; American Pharmacists Association ; Washington DC; 1ª Ed; 259 pages. ISBN 978-1-58212-177-2.

<http://www.pharmacist.com/apha-publishes-ophthalmic-compounding-reference>

Los tres primeros capítulos incluyen guías generales de elaboración de preparados estériles oftálmicos. El capítulo 4 incluye una revisión de los componentes de los preparados oftálmicos estériles: conservantes, antioxidantes, viscosizantes, pH, buffers, vehículos... Los capítulos 5 al 9 incluyen 176 monografías con datos de estabilidad basados en referencias de calidad y estudios publicados de estabilidad. Incluye formulaciones de colirios, pomadas oftálmicas, inyecciones oculares y preparados derivados de sangre.

### BIBLIOGRAFÍA FORMULAS MAGISTRALES

<b>ACICLOVIR</b>	Allen Loyd V Jr . Acyclovir 20-mg/mL Oral Suspension. <i>Int J Pharm Compound 2013 Jul-Aug;17 (4): 326</i>
<b>ALCOHOL ABSOLUTO</b>	Allen Loyd V Jr . Alcohol Dehydrated Injection. <i>Int J Pharm Compound 2013 Mar-Apr;17(2):145</i>
<b>ÁCIDO MEFENÁMICO</b>	Khullar R, Kumar D, Seth N, Saini S. Formulation and evaluation of mefenamic acid emulgel for topical delivery. <i>Saudi Pharmaceutical Journal 2012; 20, 1/63-6</i>
<b>CAPTOPRIL</b>	Geiger Christine M, Sorenson Bridget, Whaley Paul A . Stability of Captopril in SyrSPend SF. <i>Int J Pharm Compound 2013 Jul/Aug;17 (4): 336-338</i>
<b>CLOBAZAM</b>	Buontempo F, Moreton M.A, E. Quiroga y D. A. Chiappetta. Suspensiones extratemporáneas de clobazam para uso pediátrico preparadas a partir de tabletas disponibles comercialmente y fármaco puro. <i>Farm Hosp 2013; 37, 21: 103-110</i>
<b>COLISTINA</b>	March López P, Redondo Capafons S, Cruz Guerrero D y Garriga Biosca R. Tratamiento de úlceras infectadas por Pseudomonas aeruginosa multirresistente con crema de colistina 0,1%. <i>Farm Hosp 2013;37(4):339-343</i>
<b>MIDAZOLAM</b>	Geiger Christine M, Sorenson Bridget, Whaley Paul A . Stability of Midazolam in SyrSpend SF and SyrSpend SF Cherry . <i>Int J Pharm Compound 2013 Jul/Aug;17 (4): 344-346</i>

### BIBLIOGRAFÍA MEZCLAS INTRAVENOSAS

<b>FÁRMACOS CARDIOTÓNICOS</b>	Humbert-Delaloye V, Berger-Gryllaki M, Voirol P, Gattlen L, Pannatier A. In vitro compatibility of various cardioactive drugs during simulated Y-site administration. <i>Eur J Hosp Pharm 2013 ; 20:110-116</i>
<b>ADENOSINA</b>	Elise Almagambetova, David Hutchinson, Danielle M. Blais, and Fang Zhao. Stability of Diluted Adenosine Solutions in Polyolefin Infusion Bags. <i>Hospital Pharmacy 2013; 48 (6).</i>
<b>CEFUROXIMA</b>	Viard H, Cueff R, Breyse C, Bourdeaux D, Chiambaretta F, Chopineau J, Sautou V . Optimisation of thawing conditions for solutions of cefuroxime in pre-filled syringes for intracameral injection to avoid a concentration gradient. <i>Eur J Hosp Pharm 2013; 20:117-121.</i>
<b>CITRATO SÓDICO, CEFIPIME</b>	Csaba Martha, Sai H. S. Boddu, and Mariann D. Churchwell Physical compatibility of sodium citrate with alcohol and cefepime. <i>Am J Health Syst Pharm 2013; 70:932-937.</i>

<b>CLORAZEPATO, ALIZAPRIDA</b>	<p>Anrys P, Magnette A, Jamart J, Galanti I, Hecq J-Dchu UCL. Evaluation of the physical stability of a mixture of Clorazepate and Alizapride in Dextrose 5 % polyolefin bag at room temperature. Mont-Godinne, Dinant</p> <p><a href="http://www.infostab.fr/upload/files/d3808cd538ee458993d897d54bd127e8bdd3dc6d/C_Evaluation_Gris.pdf">http://www.infostab.fr/upload/files/d3808cd538ee458993d897d54bd127e8bdd3dc6d/C_Evaluation_Gris.pdf</a></p>
<b>DEXMEDETOMIDINA</b>	<p>Candice R. Preslaski, Scott W. Mueller, Michael F. Wempe, and Robert MacLaren. Stability of dexmedetomidine in polyvinyl chloride bags containing 0.9% sodium chloride injection <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2013;70:1336-1341</p>
<b>DILTIAZEM</b>	<p>Gagan Kaushal, Brian E. Sayre, and Terrence Prettyman. Stability of extemporaneously compounded diltiazem hydrochloride infusions stored in polyolefin bags <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2013; 70:894-899.</p>
<b>DOXORRUBICINA (DC Bead®)</b>	<p>Hecq, J.-D., Lewis, A.L., Vanbeckbergen, D., Athanosopoulos, A., Galanti, L., Jamart, J., Czuczman, P., Chung, T. Doxorubicin-loaded drug-eluting beads (DC Bead®) for use in transarterial chemoembolization: A stability assessment. <i>J Oncol Pharm Pract</i> 2013; 19, 1: 65-74.</p>
<b>EPINEFRINA</b>	<p>Heeb R. M., Krämer I. Physicochemical stability of ready-to-administer epinephrine injection solutions 20 µg/ml, 50 ml. Pharmacy Department, University Medical Center Mainz Langenbeckstr.1 55131 Mainz, Germany.  Poster presented during the EAHP congress, Paris, France, March 2013</p>
<b>INSULINA</b>	<p>Matthew A Silva, Monica Chuong, Stephen Kerr, Adriana Cabrera. Stability of Two Long-Acting Insulin Formulations after 28 Days. <i>Journal of pharmacy practice and research</i> 2013; 43(1).</p>
<b>KETAMINA</b>	<p>Ronald F Donnelly. Stability of Diluted Ketamine Packaged in Glass Vials. <i>The Canadian Journal of Hospital Pharmacy. Vol 66, No 3 (2013)</i></p>
<b>LEVOBUPIVACAINA FENTANILO EPINEFRINA</b>	<p>Helin-Tanninen M, Lehtonen M, Naaranlahti T et al. Stability of an epidural analgesic admixture of levobupivacaine, fentanyl and epinephrine. <i>J Clin Pharm Ther</i> 2013; 38, 2: 104-108</p>

## OTRAS REFERENCIAS DE INTERÉS

<p>Editorial. <b>Assessing shelf life of injectable biologicals in ready-to-administer containers. Extending the shelf life of injectable biologicals: what evidence is required?</b></p> <p><i>Eur J Hosp Pharm</i> 2013; 20 (issue 3):146.</p>
<p>McElhiney Linda F. Quality Control Analytical Methods: <b>End-preparation Assessments and Tests for Compounded Sterile Preparations.</b></p> <p><i>Int J Pharm Compound</i> 2013 Jul/Aug;17 (4): 307-311</p>
<p>Patricia Pecora Fulco. <b>Administering antiretroviral medication through enteral tubes.</b></p> <p><i>Am J Health Syst Pharm</i> 2013; 70:1016-1017.</p>
<p>Zur Eyal. <b>Compounding Slow-release Capsules: A Comprehensive Review and an Excel Spreadsheet for Faster Calculation of Excipients.</b></p> <p><i>Int J Pharm Compound</i> 2013 Jan-Feb;17(1):10-22.</p>
<p>Luren J. Radvansky, Makala B. Pace, and Asif Siddiqui. <b>Prevention and management of radiation-induced dermatitis, mucositis, and xerostomia.</b></p> <p><i>Am J Health Syst Pharm</i> 2013 70:1025-1032.</p>
<p>Charles E. Myers. <b>History of sterile compounding in U.S. hospitals: Learning from the tragic lessons of the past.</b></p> <p><i>Am J Health Syst Pharm</i> 2013; 70:1414-1427;</p>
<p>Márquez Peiró J. F, Valero Alcocer V.E , Selva Otaolaurruchi J y González Orts I. <b>Estudio del período de validez de medicamentos en envases multidosis tras su apertura: recomendaciones para su uso eficiente</b></p> <p><i>Farm Hosp.</i> 2013;37(2):173-174</p>
<p>Allen Loyd V Jr . <b>Basics of Compounding: Foam Dosage Forms.</b></p> <p><i>Int J Pharm Compound</i> 2013 Jul/Aug;17 (4): 312-322</p>
<p>J.-D. HECQ, M. Godet, J. Jamart, L. Galanti. <b>Results of a systematic long-term stability study for ready-to-use injectable drugs produced by a centralized intravenous admixture service.</b> Drug Stability Research Group, University Hospital of Mont-Godinne, Yvoir, Belgium</p> <p><a href="http://www.infostab.fr/upload/files/2d9889d7384277f2eeaf9ea6e4f681a621c507b3/C_Results_systematic.pdf">http://www.infostab.fr/upload/files/2d9889d7384277f2eeaf9ea6e4f681a621c507b3/C_Results_systematic.pdf</a></p>
<p>N. Barrueco, I. Escobar Rodríguez, B. García Díaz, M<sup>a</sup> E. Gil Alegre, E. López Lunar, M<sup>a</sup> G. Ventura Valares. <b>Estabilidad de medicamentos en la práctica clínica. De la seguridad a la eficiencia.</b></p> <p><i>Farm Hosp.</i> 2013;37(3):175-177</p>
<p>Klemmer Anja, Krämer Irene, Kamin Wolfgang <b>Physicochemical Compatibility of Nebulizable Drug Admixtures Containing <i>Budesonide</i> and <i>Colistmethate</i> or Hypertonic Saline.</b></p> <p><i>Int J Pharm Compound</i> 2013; 17 (3): 254-261</p>

### **Autores: Grupo FT SEFH:**

- Carmela Dávila Pousa. Complejo Hospitalario de Pontevedra

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

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

e-mail: vila\_mni@gva.es