

FARMACOTECNIA

BOLETÍN INFORMATIVO

Volumen 4. Nº 3 SEPTIEMBRE – DICIEMBRE 2014



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

SUMARIO

- Vehículos en formulaciones orales líquidas para pacientes pediátricos
- Formulación de un colirio de clorhexidina para queratitis por acanthamoeba
- Esterilización por filtración
- Bibliografía fórmulas magistrales
- Bibliografía mezclas intravenosas
- Otras referencias bibliográficas

VEHÍCULOS EN FORMULACIONES ORALES LÍQUIDAS PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS

Si nos centramos en la población pediátrica, objeto de esta revisión, las fórmulas orales líquidas son las que mejor se adaptan a las características de estos pacientes, facilitan la administración y permiten una mayor flexibilidad en la dosificación para adaptar la posología por peso y edad del paciente. Como contrapartida y desde el punto de vista galénico las formulaciones orales líquidas presentan varios inconvenientes, una menor estabilidad y caducidad que las formas orales sólidas, problemas de compatibilidad físico-química, estabilidad, contaminación microbiana y en muchos casos un sabor desagradable. Todo ello lleva implícito la utilización de vehículos compatibles que faciliten la administración del fármaco y la adición de excipientes que mejoren las características organolépticas, la conservación y la estabilidad de la fórmula.

La elaboración de una fórmula magistral líquida 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 la seguridad, las formulaciones deben ser lo más simples posibles, reduciendo al máximo el número de excipientes utilizados.

En una fórmula oral líquida 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.

TIPOS DE VEHÍCULOS

AGUA

La calidad mínima del agua utilizada como vehículo para formas farmacéuticas orales es el agua purificada.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003394.pdf

JARABES

Los jarabes son vehículos ampliamente utilizados apropiados para principios activos hidrosolubles.

Un jarabe es una 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. Los jarabes contienen normalmente otros agentes aromatizantes o saporíferos.

Los componentes de un jarabe son:

- **Agua purificada.**
- **Azúcar** (sacarosa) o sustitutos del azúcar (edulcorantes artificiales). Tradicionalmente los jarabes contienen sacarosa (en un rango del 60-80%). Debido al dulzor inherente y la viscosidad moderada no es necesario añadir otros edulcorantes y viscosizantes. Además, la alta 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 el jarabe debemos considerar añadir conservantes*. En algunas formulaciones se sustituye la sacarosa por bases sin azúcar. Uno de los más

utilizados es el sorbitol, aunque podemos encontrar formulaciones más complejas de vehículos sin azúcar

- **Conservantes.** Como se ha comentado anteriormente, los jarabes que contienen altas concentraciones de sacarosa no precisan conservantes. En cambio, en los jarabes sin azúcar sí que es necesario añadir un conservante; los más utilizados son la asociación de parahidroxibenzoatos (metilhidroxibenzoato y propilhidroxibenzoato en un ratio 9:1) a concentración 0,1-0,2%, el ácido benzoico (0,1-0,2%) o el benzoato sódico (0,1-0,2%). Hay que tener en cuenta que al añadir conservantes puede variar el pH inicial del jarabe. Los jarabes elaborados de diferentes proveedores pueden tener distintos pH en función de los conservantes utilizados (p.e. la utilización de sales sódicas de parabenos puede aumentar mucho el pH); por tanto es recomendable consultar los certificados de análisis correspondientes antes de su uso.

En función de las características del principio activo (polaridad, pH) podemos elegir entre los siguientes vehículos descritos en el Formulario Nacional y farmacopecas:

VEHÍCULO	pH	ETANOL	COMPOSICIÓN
Jarabe simple Formulario Nacional	*	0	Sacarosa 640 g, agua purificada 360 g
Jarabe BP	*	0	Sacarosa 667 g, agua purificada csp. 1000 g
Jarabe simple NF	6,5 - 7	0	Sacarosa 850 g, agua purificada csp. 1000 ml
Jarabe de cereza USP	3,4 - 4	1 - 2%	Zumo de cereza 475 ml, sacarosa 800 g, etanol 20 ml, agua purificada csp. 1000ml
Jarabe de ácido cítrico USP	2,5	< 1%	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 soluciones orales NF	4 - 5	0	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 suspensiones orales NF	4 - 5	0	Celulosa microcristalina 800 mg, goma xantán 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

VEHICULO	pH	ETANOL	COMPOSICIÓN
Vehículo para suspensión estructurada USP	*	0	Sorbato potásico 0,15 g, goma xantan 0,15 g, ácido cítrico anhidro 0,15 g, sacarosa 20 g, agua purificada csp. 100 ml
Solución de sorbitol USP	*	0	Contenido mínimo de 65 g D-sorbitol en 100 g de solución
Vehículo para soluciones orales, sin azúcar NF	4 - 5	0	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 suspensión estructurada sin azúcar USP	*	0	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

* Sin especificar el valor de pH en la fuente referenciada

POLIALCOHOLES

El sorbitol se emplea en solución al 70% como vehículo de líquidos orales. Sustituye a la sacarosa en pacientes diabéticos. Hay que tener precaución cuando se utilice en cantidades elevadas porque puede producir diarrea osmótica. Está contraindicado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (se metaboliza a fructosa). En adultos se ha establecido una ingesta máxima de 20 g al día.

DERIVADOS DE LA CELULOSA

Se emplean en el caso de principios activos insolubles en agua, inestables en disolución o de sabor desagradable; actúan como agentes suspensoros y viscosizantes. Se hinchan en contacto con el agua dando lugar a soluciones coloidales de consistencia viscosa.

En la siguiente tabla se indica el pH de una solución al 1% (utilizada con mayor frecuencia como viscosizante) y el rango de pH a los que son estables las soluciones coloidales obtenidas. En función del pH de máxima estabilidad del principio activo se puede elegir entre los siguientes:

DERIVADOS CELULOSA	pH solución 1%	Rango de pH que soporta la solución
METILCELULOSA	5,5-8	2-12
CARBOXIMETIL-CELULOSA	6 – 8	4-10
HIDROXIPROPIL-CELULOSA	5 – 8,5	2-11
HIDROXIPROPILMETIL-CELULOSA	5,5 – 8	3-11

VEHÍCULOS “LISTOS PARA USAR”

En la última década han surgido varios vehículos elaborados, que 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 solo 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. Muchos preparados están

diseñados para aportar un pH en el rango ácido, lo que permite garantizar la estabilidad de la mayoría de principios activos. Además suele haber estudios de estabilidad publicados con los

mismos, lo que nos ayuda a establecer la fecha de caducidad de la fórmula. Como inconvenientes se podría indicar, como se ha comentado, su composición compleja y elevado coste.

	ORA PLUS®	ORA SWEET®	ORA SWEET SF®	ORA BLEND®	ORA BLEND SF®	SYR SPEND SF®	SYR SPEND ALKA®	EXCIP ACOFAR SUSP ORAL	EXCIP ACOFAR JARABE	EXCIP ACOFAR JARABE SIN AZUCAR
Osmolaridad (mOsm/kg)	230	3.240	2.150	2.107	1.073	<50	-	-	-	-
pH	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	>7	4,6	5-5,5	4,5-5
Sabor	neutro	cereza	cereza	cereza	cereza	cereza	neutro	-	-	-
Acido benzoico	NO	NO	NO	NO	NO	<0,1%	<0,1%	NO	NO	NO
Etanol	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Parabenos	<0,1%	<1%	<1%	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI
Sorbitol	NO	5%	10%	SI	SI	NO	NO	NO	SI	SI
Sacarosa	NO	70%	Sacarina <0,1%	SI	Sacarina	NO	NO	NO	SI	NO
Colorantes	NO							NO	SI	SI
Glicerina	NO	6%	9%			NO	NO	NO	SI	SI
Edulcorantes	NO	Sacarosa	Sacarina sódica		Sacarina sódica	Sucralosa	Sucralosa	NO	Sacarosa	Sacarina sódica

Ora Plus®: Vehículo suspensor que se debe utilizar en dilución 1:1 con Ora Sweet o Ora Sweet SF. También mantiene sus propiedades diluyéndose hasta un 50% con agua o jarabe. Contiene agua purificada (97%), celulosa microcristalina (<1%), carboximetilcelulosa sódica (<1%), goma xantán (<1%), carragenanos (<1%), fosfato sódico (<1%), ácido cítrico (<0,1%), simeticona (<0,1%), sorbato potásico (<0,1%) y metilparaben (<0,1%).

Ora Sweet®: vehículo saborizante para preparaciones orales extemporáneas. Debe utilizarse en combinación con Ora plus en relación 1:1. Contiene agua purificada, sacarosa (70%), glicerol (6%), sorbitol (5%), aromatizantes (<1%), fosfato

sódico (<1%), ácido cítrico (<1%), sorbato potásico (<1%), metilparaben (<1%).

Ora Sweet® SF: vehículo saborizante libre de alcohol y azúcar. Debe utilizarse en combinación con Ora plus en relación 1:1. Contiene agua purificada, glicerol (9%), sorbitol (10%), sacarina sódica (<0,1%), goma xantana, aromatizantes, fosfato sódico, ácido cítrico, sorbato potásico, metilparaben, propilparaben.

Ora Blend®: vehículo edulcorante y suspensor por una combinación sinérgica de agentes suspensores con una elevada actividad coloidal. Contiene agua purificada, sacarosa,

glicerina, sorbitol, edulcorantes, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, goma xantán, carragenanos, ácido cítrico, fosfato sódico, simeticona, sorbato potásico, metilparaben

Ora Blend SF®: vehículo edulcorante y suspensor por una combinación sinérgica de agentes suspensores con una elevada actividad coloidal, y libre de azúcar. Contiene agua purificada, glicerina, sorbitol, edulcorantes, sacarina sódica, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, goma cantan, carragenanos, ácido cítrico, fosfato sódico, simeticona, sorbato potásico, metilparaben.

SyrSpend SF®: agua, almidón modificado, sucralosa, simeticona, carbonato cálcico, ácido cítrico, citrato de sodio, ácido málico, ácido benzoico (<0,1%)

SyrSpend alka®: polvos previamente medidos a reconstituir en un envase dispensador graduado homologado. Los principios activos empleados pueden añadirse directamente en el envase. Sin conservantes, Formulación alcalina (pH > 7,0) para principios activos sensibles en medio ácido, como omeprazol. Sin aromatizar.

Excipiente Acofar suspensión oral: vehículo para preparar suspensiones. Contiene agua purificada, sodio fosfato monobásico, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, goma xantán, carragenanos, sulfato cálcico, fosfato trisódico, ácido cítrico, dimeticona, metilparaben, sorbato potásico, tristearato de sorbtano, peg-40 estearato, sílice.

Excipiente Acofar jarabe: vehículo para preparar jarabes y/o suspensiones. En el caso de tener que preparar una suspensión, hay que mezclar un 50% de este excipiente con un 50% del excipiente Acofar suspensión oral. Contiene Sacarosa, agua, glicerina, sorbitol, aroma, ácido cítrico, metilparaben, sorbato potásico, fosfato sódico, colorante.

Excipiente Acofar jarabe sin azúcar: vehículo para preparar jarabes y/o suspensiones. En el caso de tener que preparar una suspensión, hay que mezclar un 50% de este excipiente con un 50% del excipiente Acofar suspensión oral. Contiene agua,

sorbitol, glicerina, aroma, goma xantán, sacarina sódica, ácido cítrico, sorbato potásico, metilparaben, citrato sódico, propilparaben, colorante.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL VEHÍCULO

Para elegir correctamente el vehículo adecuado hay que tener en cuenta:

Polaridad

Debe ser lo más parecida a la del soluto. Para sustancias hidrófilas se puede utilizar como vehículo agua o disolventes no acuosos pero que sean hidrosolubles o hidromiscibles, y para las sustancias hidrófobas vehículos no polares.

pH

El vehículo debe proporcionar un pH adecuado para garantizar la solubilidad y/o estabilidad del principio activo, pero sin perder de vista la tolerancia fisiológica del preparado.

El pH de una solución es un factor crítico a tener en cuenta para todos aquellos medicamentos que se encuentren en formas líquidas acuosas. El efecto que el pH puede ejercer sobre la solubilidad puede condicionar de manera decisiva la estabilidad de los medicamentos a administrar.

Cada principio activo en solución tiene un rango de pH en el que presenta su máxima estabilidad y fuera de ese rango puede perder actividad, debido a transformaciones físicas o químicas. La combinación con vehículos, excipientes y con otros medicamentos que posean un pH diferente, principalmente cuando los valores son extremos, puede desencadenar efectos no deseados y comprometer la estabilidad de la fórmula. (ej: la furosemida es estable por encima de pH > de 8 y el propranolol tiene un pH de máxima estabilidad próximo a 3).

Características físico-químicas del principio activo

Evitar vehículos acuosos cuando se formulen principios activos susceptibles de hidrólisis. Aunque es una situación bastante excepcional, se puede utilizar el vehículo líquido oral anhidro USP, que se elabora con sacarina 100 mg, BHT 100 mg, aceite de almendras cantidad suficiente para 100 ml, y en caso necesario se puede añadir una esencia miscible en aceite. Un ejemplo sería la formulación del ácido acetilsalicílico oral 16 mg/mL para desensibilizaciones a la aspirina en adultos y como antiagregante en niños.

PRECAUCIONES

Los vehículos al igual que el resto de los excipientes a pesar de ser sustancias farmacológicamente inactivas pueden producir efectos adversos importantes en determinados grupos de pacientes, entre los que debemos destacar:

• Pacientes neonatos (del nacimiento hasta el mes de edad):

Es especialmente importante elaborar fórmulas lo más sencillas posible, con el mínimo contenido en excipientes, además:

- Evitar la administración de soluciones hipertónicas, como jarabes concentrados o sorbitol al 70%, que podrían aumentar el riesgo de enterocolitis necrotizante.

- Un vehículo líquido apropiado para este grupo de pacientes puede ser el gel de metilcelulosa 1% sin conservantes.

• Diabéticos:

-No utilizar sacarosa, utilizar vehículos con sorbitol, y vehículos preparados con derivados de la celulosa como la metilcelulosa o la carboximetilcelulosa sódica.

• Pacientes con dieta cetogénica:

No utilizar carbohidratos, utilizar vehículos preparados con derivados de la celulosa como la metilcelulosa o carboximetilcelulosa sódica.

RECOMENDACIONES EN CASO DE NO DISPONER DE BIBLIOGRAFIA

Cuando nos encontramos ante la necesidad de formular un principio activo para el cual no existe una fórmula magistral en la bibliografía de referencia, debemos valorar previamente las características físico-químicas del medicamento y la compatibilidad con los posibles vehículos y excipientes que nos asegure la estabilidad del principio activo y de la fórmula,

Autores:

Marta García Palomo. Hospital Virgen de la Salud. Toledo

Carmen Cañete Ramirez. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

BIBLIOGRAFIA

- 1..Aspectos prácticos de la farmacotecnia en un Servicio de Farmacia. Situación actual. Coordinadora: Guadalupe Piñeiro Corrales. 1ª Edición, 2011.
2. Formulario Nacional. Ministerio de Sanidad y Consumo 2003.
3. Farmacotecnia. Boletín informativo. Volumen 3. Nº 1 ENERO – ABRIL 2013. Grupo de trabajo de Farmacotecnia SEFH.
- 4..Allen Loyd V Jr. Aspirin 80 mg/5 ml oral liquid, anhydrous. International Journal of Pharmaceutical Compounding 2007; 11:154.
5. Oral Vehicle Database. Disponible en: <http://compoundingtoday.com/OralVehicle/>
6. Formulation in Pharmacy Practice. David J. Woods. 1ª Ed. 1993. HealthCare Otago.

teniendo en cuenta las características del paciente (edad, alergias e intolerancias).

A modo resumen, creemos que es imprescindible tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

- El vehículo de elección para formulaciones orales líquidas en pacientes pediátricos es el agua purificada.
- En el caso de principios activos hidrosolubles, se puede preparar soluciones acuosas o jarabes.
- En el caso de principios activos poco solubles, se puede preparar una suspensión con agentes suspensores o una mezcla 1:1 del viscosizante con jarabe. Hay que comprobar que la suspensión es homogénea y se redispersa con facilidad.
- El pH de una solución es uno de los factores más importantes que influyen en la estabilidad de la fórmula. Este debe ser compatible con el rango de pH de máxima estabilidad del principio activo (si se conoce) y de los excipientes que lo acompañan. El pH de la formulación debe mantenerse estable durante todo el periodo de validez y conservación establecido.
- Comprobar las características organolépticas, incluido el sabor. En caso que la fórmula tenga muy mal sabor, puede existir la alternativa de enmascararlo en el momento de la administración recomendando al paciente que tome batidos, zumos, etc.
- El capítulo 795 de la USP y la recientemente publicada Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria , establecen un plazo de validez máximo de 14 días a una Tª de conservación entre 2 y 8ª C para las formulaciones líquidas acuosas para las que no se disponen de estudios de estabilidad publicados.

- 7.. A Practical Guide to Contemporary Pharmacy Practice. Judith E. Thompson, Lawrence W. Davidow. 3° Ed. Wolters Kluwer.
- 8.. European Medicines Agency. EMEA reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf.
- 9.. Farmacia Pediátrica Hospitalaria. Ed Elsevier Doyma, 2011.

FORMULACIÓN DE UN COLIRIO DE CLORHEXIDINA PARA QUERATITIS POR ACANTHAMOEBA

La queratitis por acanthamoeba es una enfermedad infecciosa corneal de difícil tratamiento debido a su resistencia a la mayoría de antimicrobianos. Las biguanidas tienen la menor concentración amebicida y cisticida y la concentración al 0,02% suele ser de elección en dichos casos.

La clorhexidina es una base fuerte prácticamente insoluble en agua a 20°C. En forma digluconato es libremente soluble en agua. Es utilizada ampliamente como antiséptico por su amplio espectro, sin embargo altas concentraciones son irritantes para las membranas mucosas.

A pesar de las referencias sobre la eficacia de la clorhexidina en la queratitis por acanthamoeba hay muy pocos trabajos sobre formulaciones de colirios con estudios de estabilidad mediante métodos validados. En los estudios referenciados obtienen una estabilidad de 3 días utilizando como vehículo cloruro sódico 0,9% y conservado en nevera (1) y una caducidad de 4 días elaborado con API y Colircusi humectante® a temperatura ambiente y en frasco cristal topacio (2).

En el libro de Linda F. McElhiney (3) describe la elaboración del colirio de clorhexidina al 0,02% con API y le asigna una caducidad de 14 días refrigerado y protegido de la luz, composición que no parece adecuada para la vía oftálmica por la baja osmolaridad de la misma, lejos del rango de osmolaridad que se considera tolerable para el ojo (190-650 mOsm/Kg).

La corta estabilidad obtenida por los estudios indicados dificulta el tratamiento para pacientes ambulatorios con queratitis por acanthamoeba susceptibles de tratamiento.

Recientemente se ha publicado un trabajo (4) que estudia la estabilidad de un colirio de clorhexidina 0,02% con un pH y una osmolaridad apropiada para su administración oftálmica. El análisis de la clorhexidina fue realizado por HPLC según método indicado en la USP, método validado para determinar clorhexidina en distintas formulaciones farmacéuticas.

La clorhexidina al 0,02% en agua tiene un pH de 5,9 pero la osmolaridad es menor de 10 mOsm/Kg. Soluciones con baja osmolaridad pueden causar irritación y edema de las células corneales.

Los autores elaboraron un colirio de clorhexidina con distintos componentes y la formulación óptima la obtuvieron con una solución extemporánea de clorhexidina digluconato con un pH 5,9 y una osmolaridad de 270 mOsm/Kg, para lo cual utilizaron un buffer acetato-ácido acético. La clorhexidina es estable y tienen una buena actividad antimicrobiana a dicho pH.

Para la realización del estudio de estabilidad ensayaron distintos envases, polietileno de baja densidad (LDPE), polietileno de alta densidad (HDPE) y vidrio. Con el envase de LDPE obtuvieron estabilidades menores de 14 días por lo que descartaron su uso. Los autores sospechan que la clorhexidina a las bajas concentraciones utilizadas pueda adsorberse al LDPE.

En un estudio preliminar durante 15 días, la concentración de clorhexidina digluconato permaneció inalterada cuando utilizaban envases de vidrio y de HDPE. El estudio final lo realizaron utilizando clorhexidina digluconato al 0,02% en buffer acetato-ácido acético en frasco fotoprotector de HDPE durante 24 semanas.

La conclusión del estudio fue que el colirio de clorhexidina digluconato al 0,02% en buffer acetato (pH 5,9 y osmolaridad 270 mOsm/Kg) preparado en cabina flujo laminar Iso clase 5 y filtrando la solución por filtro 0,22 micras en frasco cuentagotas estéril fotoprotector de HDPE y almacenado a 2-25°C fue estable 6 meses sin abrir y 1 mes tras la apertura (considerando un tiempo de apertura de 10 min 3v/día). El pH y la osmolaridad se mantuvieron estables y no se detectó contaminación microbiana evidente en ninguna de las condiciones experimentales.

Desde el grupo de farmacotecnia hemos estado localizando proveedores de frascos cuentagotas de HDPE. Hasta el momento nos ha contestado un proveedor (Guinama) de la disponibilidad de los mismos, si bien no son fotoprotectores y

habría que protegerlos. Igualmente se ha consultado a los autores del trabajo porqué no continuaron el estudio con envase de vidrio, ya que en el estudio preliminar de 15 días

también era estable. La respuesta fue que continuaron el estudio con envases de HDPE porque para ellos son más accesibles.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Gonzalez Ponsjoan S, Goethals M, Acosta Artiles P, Cabrera Franquis F, Del Río Lozano I, Diez Pinot A. Stability of a 0,02% chlorhexidine digluconate ophtalmic solution by high performance liquid chromatography and UV spectrophotometry. EJHP 2003; 9(4):43-5.
- 2.- Garcia Martinez T, Garcia Garcia A, Roch Ventura MA, Iborra Mollet J, Ferriols Lisart R, Alós MIñana M. 57º Congreso SEFH. Bilbao. Octubre 2012.
- 3.- Linda F. McElhiney. Compounding guide for ophthalmic preparations. American Pharmacists Association. 2013.
- 4.- Shu Chiao Lin, Chih-Fen Huang, Li-Jiuan Shen, Hsueh.Ju Wang, Chia-Yu Lin, Fe-Lin Lin Wu. Formulation and stability of an extemporaneous 0,02% chorhexidine digluconate ophthalmic solution. Journal of the Formosan Medical Association 2014 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2014.08.003>).

ESTERILIZACIÓN POR FILTRACIÓN

ASPECTOS GENERALES

Los métodos de esterilización utilizados con mayor frecuencia en la formulación magistral son la esterilización por calor seco, por vapor y por filtración. Si el fármaco o alguno de los componentes que forman parte de la solución a esterilizar no pueden soportar las altas temperaturas necesarias para la esterilización por calor, las soluciones pueden esterilizarse por filtración. La filtración es apta tanto para soluciones hidrófilas o hidrofóbicas siempre que se elija la membrana de filtración adecuada (1).

El proceso de filtración remueve las partículas de la solución al atraparlas en los canales del filtro, por adsorción a la membrana (por atracción física o química) o por exclusión por el tamaño de la partícula. En la mayoría de los casos los filtros actúan por combinación de los tres mecanismos. El nivel considerado seguro para esterilizar una solución por filtración se acepta como 10⁻³ o la posibilidad de obtener una unidad no estéril por cada 1000 unidades elaboradas (1).

El filtro elegido para realizar una filtración esterilizante debe estar aprobado para uso humano. Se debe verificar en el certificado de calidad del fabricante que el filtro está libre de pirógenos, que ha sido testado para retención de bacterias, el 100% de un cultivo de al menos 10⁷ microorganismos de *Brevundimonas* (*Pseudomonas*) diminuta por cm² de superficie filtrante, y que garantiza un tamaño de poro nominal de 0,2 o 0,22 micras. El certificado también ofrece información de la velocidad de flujo y de la máxima presión de gota, así

como de los test realizados para verificar la integridad inicial del filtro o punto de burbuja (1).

El punto de burbuja se realiza humedeciendo el filtro completamente con agua. Una vez humedecido se aplica aire o nitrógeno a la parte superior de la superficie filtrante. La presión se incrementa gradualmente hasta que se produce un flujo constante de burbujas de aire por la parte posterior de la membrana de filtración. Ese flujo de burbujas indica que el agua ha sido empujada desde los poros o capilares de la membrana permitiendo el pase de aire o nitrógeno a través de los mismos. La mínima presión requerida para forzar la salida de líquido de los capilares es una medida del diámetro capilar y es denominado punto de burbuja (1).

El fabricante determina la integridad inicial del filtro por cada lote de membrana esterilizante fabricado, indicando el punto de burbuja en el certificado de calidad. El punto de burbuja obtenido después de la filtración de soluciones debe ser al menos igual, si no mayor, que el resultado indicado por el fabricante en el certificado de análisis (1).

La realización de la prueba del punto de burbuja para confirmar la integridad del filtro de membrana de 0,2 ó 0,22 micras usado para esterilizar productos de alto riesgo es obligatorio por la USP desde el año 2008 (2º suplemento USP 31-NF 26) (1).

Los filtros pueden eliminar la mayor parte de las bacterias y los hongos pero no todos los virus y micoplasmas. 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 esterilizante de retención microbiana (2).

Para poder realizar una filtración esterilizante de manera óptima es muy importante tener en cuenta los siguientes criterios:

Diámetro de membrana según el volumen de la muestra a filtrar:

Volúmenes >1 – <5 ml: 13 mm

Volúmenes >5 - < 100 ml: 25 mm

Volúmenes > 100 y < 1000 ml: 47 mm

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, prefiltración > 1.0 µm, clarificación 0.65 µm y purificación 0.45 µm.

Naturaleza del material del filtro:

Es importante conocer la naturaleza de la muestra para saber que filtro es el más adecuado y compatible para cada caso, compatibilidad tanto de la membrana como de los otros componentes del filtro (carcasa). Es importante y necesario

consultar la tabla de compatibilidades químicas que suministran los laboratorios que comercializan los filtros o contactar con los departamentos técnicos de los propios fabricantes que pueden facilitar también dicha información.

La compatibilidad química se define como la capacidad de los materiales de un filtro para resistir los productos químicos de modo que la función del filtro no se vea afectada negativamente, y el material de filtro no libere partículas o fibras, o añada contaminantes a la muestra que está siendo filtrada. Es importante recordar que la compatibilidad es específica para una sustancia química en particular o combinación de sustancias a una temperatura determinada. La concentración, la presión aplicada, y el tiempo de exposición pueden afectar también la compatibilidad (<http://www.sterlitech.com/principles-of-filtration>).

En la tabla I se especifica la naturaleza y algunas propiedades de varios filtros de membrana de mayor utilización; *consultar siempre la compatibilidad con la solución a filtrar previo a su uso:*

Naturaleza de la membrana	Polaridad	Propiedades físico- químicas	Adsorción de proteínas	pH de las soluciones
Acetato de Celulosa (CA)	Hidrófila	-Buena estabilidad térmica -Soluciones acuosas y la mayoría de alcoholes, carbohidratos y aceites.	baja	4-8
Membrana de esteres mezclados de celulosa (MCE) mezcla de nitrato y acetato de celulosa	Hidrófila	-Velocidad de flujo muy elevada -Resistente a soluciones acuosas, hidrocarburos y otros solventes orgánicos diluidos.	Alta adsorción no específica	4-8
Teflón (PTFE)	hidrófoba	-Elevadísima resistencia química, muy resistente a la mayoría de disolventes y ácidos.		1-14
Fluoruro de polivinilo (PVDF)	Hidrófila	-Soluciones acuosas y soluciones orgánicas. Compatible con un amplio rango de solventes.	baja	

Naturaleza de la membrana	Polaridad	Propiedades físico- químicas	Adsorción de proteínas	pH de las soluciones
Polietersulfona (PES)	Hidrófila	-Alto rendimiento -Velocidades de flujo muy altas comparando con otros tipos de membrana -Soluciones acuosas y muestras biológicas	baja	
Celulosa regenerada (RC)	Hidrófila	-Excelente estabilidad química -Buena estabilidad mecánica -Resistente a la mayoría de solventes y soluciones acuosas. -Alto flujo, alto rendimiento	baja	3-12

Enlaces sobre información de filtros:

<http://www.ictsl.net/plaintext/assets/millipore2009.pdf>

<http://www.dcnessler.com/marcas-catalogos/filterlab/catalogo-filterlab-microfiltracion-2010.pdf>

<http://www.hahnemuehle.com/es/filtracion/filtracion/filtros-heringa>

<http://www.sterlitech.com/principles-of-filtration>

Enlaces de tablas de compatibilidad química:

<http://www.advantecmfs.com/filtration/membranes/ChemCompMB.shtml>

http://media.sterlitech.com/pdfs/Chemical_Compatibility.pdf

<http://scientiis.com/laboratorium/catalog/images/Laboratory/Filter%20Membrane%20Chemical%20Compatibility.pdf>

http://www.tpp.ch/page/downloads/chemical_resistance/Resistance-PES-to-chemicals-01_2014.pdf

<http://www.nationalscientific.com/support/pdf/NS-SyringeFilterMembraneComp-Chart.pdf>

http://www.filterdevices.co.uk/filterdevices_chemicals.htm

<http://www.chem.agilent.com/en-US/products-services/Columns-Sample-Preparation/Sample-Preparation/Filtration/Syringe-Filters/Pages/syringechemicalcompatibility.aspx>

ASPECTOS PRÁCTICOS

El proceso adecuado de esterilización se debe decidir en función de la experiencia y de fuentes de información apropiadas (farmacopeas, capítulo 1211 USP...) ⁽³⁾.

El farmacéutico debe comprobar por fuentes de información apropiadas que el filtro de membrana que se va a utilizar es física y químicamente compatible con la solución a esterilizar y que está autorizado para esterilizar soluciones farmacéuticas de *uso humano* ⁽³⁾.

Los filtros esterilizantes deben estar libres de pirógenos y tener un tamaño de poro nominal de 0,2 o 0,22 micras, certificados por el fabricante para retener 10⁷ microorganismos de una cepa de *Brevundimonas* (*Pseudomonas*) diminuta por cm² de superficie filtrante en unas condiciones similares a las que se va a realizar la filtración ⁽³⁾.

Se debe comprobar que los filtros tienen suficiente capacidad para filtrar los volúmenes requeridos y que permitan alcanzar la esterilidad y las calidades farmacéuticas pre-filtración incluyendo la concentración de la solución esterilizada ⁽³⁾.

Las dimensiones del filtro y el tipo de solución que se va a filtrar deben permitir que el proceso de esterilización sea completado de forma rápida sin la sustitución del filtro durante el proceso. Si la solución a filtrar contiene un exceso de partículas es recomendable realizar una pre-filtración con un filtro de tamaño de poro nominal mayor para remover el mayor número de partículas groseras y maximizar la eficiencia de la filtración esterilizante ⁽³⁾.

La *Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria* (Junio 2014) realiza las siguientes recomendaciones para soluciones que van a ser sometidas a esterilización terminal:

La preparación de componentes y de la mayoría de los productos debe realizarse por lo menos en un entorno de grado

D con el fin de reducir el riesgo de contaminación microbiana y de partículas. En el caso de solubilización de principios activos, se recomienda que no transcurran más de 6 horas entre la preparación y la esterilización terminal. Cuando el producto tenga un riesgo elevado o inusual de contaminación microbiana, (por ejemplo, porque el producto favorezca activamente el crecimiento microbiano) la preparación debe realizarse en un entorno de grado C y se recomienda que no transcurran más de 2 horas entre la preparación y la esterilización ⁽⁴⁾.

Todo el material utilizado durante la preparación (utensilios, jeringas, agujas, sistemas) debe estar convenientemente esterilizado y despirogenado y solo debe abrirse dentro de la zona A de preparación. Con respecto a los viales y las ampollas de partida se puede realizar un lavado y aclarado final de su superficie con agua para inyectables (varillas, espátulas, etc.). La solubilización de los principios activos siempre se realizará con agua estéril para inyectables u otro disolvente estéril y apirógeno compatible ⁽⁴⁾.

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⁾.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Thoma L. Basics of Sterile Compounding: Bubble Point Testing. International Journal Pharmaceutical Compounding 2014; 18:54-57.
- 2.- Normas de correcta fabricación. Medicamentos de uso humano y uso veterinario. 4ª Ed. 2011. Ministerio de Sanidad, política social e igualdad. AEMPS. Pg 191-2.
- 3.- USP 797. Guidebook to pharmaceutical compounding - Sterile preparations. U.S.Pharmacopeia.

BIBLIOGRAFIA FÓRMULAS MAGISTRALES

ÁCIDO CÍTRICO	Falconer J.R, Wu Z, Lau H et al. An investigation into the stability and sterility of <i>citric acid</i> solutions used for cough reflex testing. <i>Dysphagia</i> 2014;5:622-628. http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00455-014-9558-1
ÁCIDO URODESOXICÓLICO	Santoveña A, Sánchez Negrín E, Charola L, LLabrés M, Fariña JB. Study of quality and stability of ursodeoxycolic acid formulations for oral pediatric administration. <i>International Journal of Pharmaceutics</i> 2014; 477: 32-8. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517314007340
CILAZAPRIL	Stanisz BJ, Paszun SK, Zalewska A. Stability of <i>cilazapril</i> in pediatric oral suspensions prepared from commercially available tablet dosage forms. <i>Acta Pol Pharm</i> 2014; 71(4): 661-666. http://www.ptfarm.pl/pub/File/Acta_Poloniae/2014/4/661.pdf
CLONIDINA	Ensom MHH, Décarie D. Stability of Extemporaneously Compounded Clonidine in Glass and Plastic Bottles and Plastic Syringes. <i>The Canadian Journal of Hospital Pharmacy</i> 2014; 67 (4).
DEXAMETASONA	Ensom MHH, Décarie D. Stability of extemporaneously compounded dexamethasone in glass and plastic bottles and plastic syringes. <i>The Canadian Journal of Hospital Pharmacy</i> 2014; 67 (4). http://www.cjhp-online.ca/index.php/cjhp/article/view/1371
GABAPENTINA	Evan B, Scott A, Sarah S. Skin Penetration and Antinociception of Topical Gabapentin Formulations. <i>Int J Pharm Compound</i> 2014; 18(6): 504-511.
HIDROCORTISONA	Bourget P, Amin A, Vidal F et al. Physicochemical and Microbiological Stabilities of Hydrocortisone in InOrpha Suspending Agent Studied Under Various Condition. <i>Int J Pharm Compound</i> 2014; 18(5): 427-431.
INFLIXIMAB	Robert M.C, Spurr-Michaud S, Frenette M, Young D, Gipson Ilene K, Dohlman Claes H. Stability and In Vitro Toxicity of an Infliximab Eye Drop Formulation. <i>Int J Pharm Compound</i> 2014;18: 418-426.

PIRIDOXINA	<p><i>Ensom MHH, Décarie D. Stability of Extemporaneously Compounded Pyridoxine in Glass and Plastic Bottles and Plastic Syringes.</i></p> <p><i>The Canadian Journal of Hospital Pharmacy 2014; 67 (5).</i></p>
-------------------	--

BIBLIOGRAFÍA MEZCLAS INTRAVENOSAS

ARGATROBAN	<p>Jakimczuk PJ, Churchwell MD, Howard MS et al. Compatibility of argatroban injection with select antiarrhythmic drugs.</p> <p><i>Am J Health Syst Pharm 2014; 71:1831-2.</i></p>
ZICONOTIDA	<p>Dupoiron, D, Richard H, Chabert-Desnot V et al. In vitro stability of low-concentration <i>ziconotide</i> alone or in admixtures in intrathecal pumps.</p> <p><i>Neuromodulation 2014; 17, 5 : 472-482.</i></p>

BIBLIOGRAFIA TEMAS VARIOS

<p>Urbine TF, Schneider PJ. Estimated Cost Savings from Reducing Errors in the Preparation of Sterile Doses of Medications.</p> <p><i>Hospital Pharmacy 2014; 49:731-9.</i></p>
<p>Ploessl C, Norris K. Prohibited Abbreviations in Electronic Medical Records.</p> <p><i>Hospital Pharmacy 2014; 49: 790-1.</i></p>
<p><u>Gabay M.</u> USP <800: Handling Hazardous Drugs.</p> <p><i>Hospital Pharmacy 2014; 49: 811-2.</i></p>
<p>Rashed AN, Whittlesea C, Forbes B, Tomlin S. The feasibility of using dose-banded syringes to improve the safety and availability of patient-controlled opioid analgesic infusions in children.</p> <p>.....</p> <p><i>Eur J Hosp Pharm 2014;21:5 306-308.</i></p>
<p>Traynor K. NIOSH revamps hazardous drugs update</p> <p>.....</p> <p><i>Am J Health Syst Pharm 2014; 71:2099-2100.</i></p>
<p>Robinson A, Wermeling DP. Intranasal naloxone administration for treatment of opioid overdose.</p> <p>.....</p> <p><i>Am J Health Syst Pharm 2014; 71:2129-35.</i></p>

Jung B, Couldry R, Wilkinson S, Grauer D. **Implementation of standardized dosing units for i.v. medications.**

Am J Health Syst Pharm 2014; 71:2153-8.

Benn CE. **Optimising medicines for children: considerations for clinical pharmacists.**

Eur J Hosp Pharm 2014;21:350-4.

Coordinación :

- Carmela Dávila Pousa. Complejo Hospitalario de Pontevedra
e-mail: maria.del.carmen.davila.pousa@sergas.es

- M^a Nieves Vila Clérigues. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.
e-mail: vila_mni@gva.es

Autores:

Marta García Palomo. Hospital Virgen de la Salud. Toledo

Carmen Cañete Ramirez. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

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

Carmela Dávila Pousa. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra

Editado por: Grupo de Trabajo Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

C/ Rafael del Riego, 38

28045 Madrid

Tel: +34 91 571 44 87 Fax:+34 91 571 45 86

Email: sefh@sefh.es

Web: <http://www.sefh.es>

ISSN 2386-4311

