

FARMACOTECNIA

BOLETÍN INFORMATIVO

Volumen 3. Nº 3 SEPTIEMBRE – DICIEMBRE 2013



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

SUMARIO

- **Formulación magistral en terapia metronómica.**
- **Colirio de PHMB, una opción disponible para el tratamiento de la queratitis por Acanthamoeba.**
- **Recomendaciones para la preparación de medicamentos estériles en las unidades de enfermería**
- **Guías metodológicas para estudios de estabilidad de preparaciones farmacéuticas de hospital.**
- **Recursos electrónicos: Calgary compounding manual.**
- **Stabilis: nuevo formato pg web.**
- **Guía para la elaboración de preparados estériles de la sociedad americana de farmacéuticos de hospital.**
- **Bibliografía fórmulas magistrales.**
- **Bibliografía mezclas intravenosas.**
- **Otras referencias bibliográficas.**
- **PNTs: Colistina intratecal.**

FORMULACIÓN MAGISTRAL EN TERAPIA METRONÓMICA

A pesar de la quimioterapia intensiva administrada en muchos tipos de tumores, hay pacientes que no consiguen curarse con los tratamientos convencionales.

La quimioterapia convencional e incluso los tratamientos dirigidos pueden producir efectos adversos graves que limitan la dosis a utilizar disminuyendo la eficacia de los mismos.

Hace 40 años Judah Folkman investigó la angiogénesis

tumoral como nueva diana para luchar contra el cáncer.¹ Sin embargo el desarrollo de resistencias intrínsecas y adquiridas a los fármacos antiangiogénicos unido a que pueden fomentar también la invasividad tumoral y la metástasis, hizo que se potenciaran más los estudios en otras líneas como la quimioterapia metronómica.

Este tratamiento está basado en el hecho de que la administración de ciertos agentes citotóxicos a dosis bajas pueden ser capaces de inhibir el crecimiento de las células endoteliales de los vasos que irrigan el tumor, ya que son células inmaduras y en continua proliferación. Este efecto se obtiene incluso cuando previamente se ha producido una resistencia adquirida al mismo fármaco a dosis altas en quimioterapia convencional.^{2,3}

Hanahan acuñó el término de **terapia metronómica** a la *administración repetitiva y frecuente de quimioterápicos a dosis relativamente bajas combinados con fármacos antiangiogénicos y sin periodos de descanso prolongados.*⁴ Este tipo de quimioterapia inhibe el crecimiento tumoral mediante mecanismos antiangiogénicos reduciendo a su vez los efectos tóxicos no deseables².

El mecanismo de acción de la terapia metronómica afecta a varias dianas y ejerce efectos directos e indirectos sobre las células tumorales y su microambiente. Se postula que la efectividad de la terapia metronómica se consigue por la suma de las siguientes acciones es²:

- Inhibición de la angiogénesis tumoral.
- Estimulación de la respuesta inmune.

- Efecto citotóxico directo por creación de una relación dependencia/deprivación al mismo que origina la muerte de la célula tumoral.

Para conseguir estos efectos se combinan fármacos antitumorales a dosis bajas y fármacos antiangiogénicos, en grupos de 4-5 fármacos. Los fármacos antitumorales se van alternando en el tiempo para conseguir el efecto de muerte

celular por deprivación, mientras que los antiangiogénicos se mantienen incluso a dosis altas de forma continua en el tiempo^{2,4} De los numerosos protocolos ensayados de terapia metronómica hasta la fecha actual, no hay ninguno que haya demostrado una eficacia superior en todo tipo de tumores.

En la tabla I se describen los fármacos que se han utilizado en tratamientos de terapia metronómica⁴

Tabla I

QUIMIOTERÁPICOS	<i>Agentes alquilantes</i>	Ciclofosfamida
		Temozolamida
		Ifosfamida
	<i>Antimetabolitos</i>	Metotrexato
	<i>Inhibidores de los microtúbulos</i>	Vinblastina
		Vinorelbina
		Vincristina
	<i>Antraciclinas</i>	Idarrubicina
	<i>Inhibidores topoisomerasa</i>	Etoposido
		Topotecan
NO QUIMIOTERÁPICOS	<i>Inhibidores VEGF</i>	Bevacizumab
	<i>Inhibidores COX 2</i>	Celecoxib
	<i>Inhibidores tiroxin kinasa</i>	Sunitinib
		Sorafenib
		Imatinib
		Dasatinib
		Nilotinib
	<i>Otros</i>	Fenofibrato
		Fluvastatina
		Ácido retinoico
Talidomida		
Ácido zoledrónico		

Adaptada de Pasquier et al⁴.

En pacientes pediátricos con tumores sólidos, la terapia metronómica ha resultado ser una nueva línea terapéutica para mejorar la supervivencia, sobre todo en aquellos casos que han recidivado o progresado con todos los tratamientos convencionales. Con diferentes protocolos y para diferentes tipos de tumores se han llegado a obtener resultados prometedores, con pocos efectos adversos, y con supervivencias libres de progresión de hasta dos años e incluso respuestas parciales al tratamiento. En algunos casos se ha llegado a conseguir que los residuos tumorales permanezcan estables después de la finalización de la terapia metronómica^{2,5,6,7,8}.

La mayor parte de los fármacos utilizados en terapia metronómica no están comercializados en formas de

dosificación orales adecuadas para los pacientes pediátricos. En algunos de los ensayos clínicos publicados se informa a los padres la forma de “acondicionar” la medicación para poder administrarla a sus hijos, y en otros casos, en los mismos ensayos clínicos, se indica que el Servicio de Farmacia llevará a cabo la elaboración de la misma^{6,7}.

Debido a que estos fármacos citotóxicos van a ser manejados diariamente por los padres en su domicilio debe evitarse, en la medida de lo posible, su manipulación, y se han de dispensar listos para su administración⁹.

En la tabla II se exponen los principales fármacos utilizados en metronómica, alternativas comercializadas y recomendaciones de administración cuando los pacientes tienen dificultades para la deglución de formas sólidas:

Tabla II

FARMACO	ALTERNATIVAS COMERCIALIZADAS	RECOMENDACIONES ADMINISTRACIÓN
ISOTRETINOINA	Cápsulas gelatina blanda 5, 10, 20, 30, 40 mg	Perforar y extraer el contenido de la cápsula blanda con jeringa y aguja, mezclando con comida grasa ⁶ . Otra opción es adicionar una cápsula a unos 20 ml de agua estéril y calentar al baño maría a 37°C hasta que se funda la cápsula y quede una suspensión líquida ^{9,10} . Administrar con estómago lleno.
CELECOXIB	Cápsulas gelatina dura 100 mg, 200 mg	Tragar la cápsula o abrir y dispersarlas en 5 ml de líquido justo antes de administrar ⁶ . Administrar con el estómago lleno ¹¹ .
TEMOZOLAMIDA	Cápsulas 5, 20, 100, 140, 180, 250 mg	Abrir las cápsulas y mezclar con zumo de manzana o compota de manzana ⁶ . Administrar con el estómago vacío ⁶ .
TOPOTECAN	Cápsulas 0,25, 1 mg Viales 4 mg/4 ml	Tragar la cápsula (no se debe abrir) ¹² o tomar el contenido del vial directamente o mezclado con coca cola o zumo de frutas ácidas ⁷ . Administrar independientemente de las comidas ¹² .
FENOFIBRATO	Cápsulas 200 mg, 160 mg	Tragar la cápsula o abrir y administrar su contenido después de una de las principales comidas del día, con el estómago lleno ¹³ .
CICLOFOSFAMIDA	Grageas 50 mg Viales 1 g	Tragar la gragea o hacer fórmula magistral a partir del vial i.v. ^{9,14,15} . Administrar preferiblemente con el estómago lleno para minimizar irritación gástrica. No interfiere con alimentos ¹⁴ .
ETOPOSIDO	Viales 20 mg/ml	Administrar el líquido del vial disuelto con zumo de naranja, manzana o limonada ^{9,14} . Administrar preferiblemente con el estómago vacío ^{9,14} .
TALIDOMIDA	Cápsulas 50 mg	Tragar la cápsula entera ¹⁶ o hacer fórmula magistral a partir de las mismas ^{17,18} . Administrar preferiblemente por la noche (efecto sedante), con o sin alimentos ¹⁶ .

Los pacientes pediátricos no siempre pueden recurrir a las especialidades comercializadas debido a las dosis prescritas, aversiones a determinadas formas farmacéuticas, sabores..., siendo necesario la elaboración de una fórmula magistral:

FARMACO	FORMULA MAGISTRAL	COMPOSICION Y ESTABILIDAD
ISOTRETINOINA	Cápsulas gelatina dura con la dosis individualizada	Ácido 13 cis retinoico + Lactosa en cápsulas gelatina dura. <i>T. estabilidad: 3 meses, nevera, protegido de la luz¹⁴.</i>
TEMOZOLAMIDA	Temozolamida 10 mg/ml suspensión oral	Temozolamida (cápsulas) 500 mg + Povidona K30 250 mg + ácido cítrico 25% c.s. ph<5 + Carboximetilcelulosa 1% /Jarabe simple 1:1 c.s.p. 50 mL <i>T. estabilidad: 60 días, nevera, protegido de la luz¹⁴.</i> Temozolamida (cápsulas) 500 mg + Povidona K30 250 mg + ácido cítrico anhidro 12,5 mg + agua purificada 0,75 mL + Ora Plus [®] /Ora Sweet [®] 1:1 c.s.p. 50 mL <i>T. estabilidad: 60 días, nevera, protegido de la luz¹⁹.</i>
TOPOTECAN	Topotecan 1 mg/ml solución oral en jeringas	Acondicionamiento del contenido del vial en jeringas de administración oral. <i>T. estabilidad: 22 días, nevera, proteger de la luz⁷.</i>
FENOFIBRATO	Cápsulas gelatina dura con la dosis individualizada	Fenofibrato + Dextrinomaltosa c.s.p. en cápsulas gelatina dura <i>T. estabilidad: 3 meses, temperatura ambiente²⁰.</i>
CICLOFOSFAMIDA	Ciclofosfamida 10 mg/ml solución oral	Ciclofosfamida (Genoxal [®] vial) 1 g + Suero fisiológico 50 mL + (jarabe simple c.s.p. 100 mL o Ora Plus [®] c.s.p. 100 mL) <i>T. estabilidad: 56 días, nevera, protegido de la luz^{9,15}.</i>
ETOPOSIDO	Etoposido 10 mg/ml solución oral	Etoposido (vial) 100 mg, Suero fisiológico c.s.p. 10 mL <i>T. estabilidad: 22 días, temperatura ambiente, protegido de la luz^{9,14}.</i>
TALIDOMIDA	Talidomida 20 mg/ml suspensión oral	Talidomida (cápsulas) 1000 mg + Ora Plus [®] 25 ml + Ora Sweet [®] c.s.p. 50 mL <i>T. estabilidad: 35 días, nevera, proteger de la luz¹⁷.</i>
TALIDOMIDA	Talidomida 10 mg/ml suspensión oral	Talidomida (cápsulas) 500 mg + mucílago 10 mL + sorbitol 12,5 ml + ácido benzoico 50 mg + ácido cítrico 200 mg + agua destilada c.s.p. 50 mL <i>T. estabilidad: 31 días, temperatura ambiente, proteger de la luz¹⁸.</i>
CELECOXIB	Celecoxib 10 mg/ml suspensión oral	Celecoxib (cápsulas) 600 mg + Ora Blend [®] c.s.p. 60 mL <i>T. estabilidad: 90 días, temperatura ambiente o nevera, protegido de la luz²¹.</i>

En cuanto a las **condiciones de preparación** de estas fórmulas magistrales, los estándares de la ISOPP (International Society of Oncology Pharmacy Practitioners) indican que las preparaciones extemporáneas de citotóxicos no estériles deben llevarse a cabo en las mismas condiciones que los fármacos citotóxicos para uso parenteral.

Los citotóxicos no estériles se deben preparar en una sala separada de la sala en la que se preparen los citotóxicos estériles para evitar el riesgo de contaminación de la sala y la cabina con partículas sólidas. En las operaciones de mezclado de polvos, elaboración de cápsulas, pesada o trituración de formas sólidas de citotóxicos, se debe utilizar una cabina de seguridad biológica tipo I. En caso de utilizar una cabina de flujo laminar vertical tipo II B2, no debe ser la misma en la que se manipulen los citotóxicos estériles²¹

En cuanto a las medidas de protección individual son necesarios guantes dobles, gafas, mascarilla/respirador y bata impermeabilizada desechable. El material de laboratorio debe ser desechable o de uso único para citotóxicos, o esterilizable. El material de uso único para citotóxicos no desechable debe

ser identificado como tal y ser lavado inmediatamente después de su uso con agua, jabón y un último enjuagado con agua.²² Tanto el agua como la esponja en caso de utilizarse, deben tratarse como residuos contaminados²³ Es recomendable envasar las fórmulas magistrales citotóxicas líquidas en jeringas orales con la dosis individualizada, o en frascos multidosis sellados con tapón de caucho y metálico para evitar aerosoles o derrames accidentales del frasco. Estos envases deben ir etiquetados como "citotóxicos"²³.

En todos los casos debe proporcionarse a los pacientes y a los padres **información oral y escrita** sobre cómo administrar estos fármacos (pautas horarias, alimentación, interacciones), qué hacer en caso de olvidos de dosis, precauciones de manipulación, reacciones adversas, conservación de la medicación, caducidad, advertencias... para minimizar los riesgos de manipulación de estos fármacos, y asegurar el cumplimiento y la correcta dosificación de estos fármacos en los pacientes^{6,9,24}.

Bibliografía :

1. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *New England Journal of Medicine* 1971;285:1182-1186.
2. Pasquier et al. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2010;7:455-465.
3. Penel et al. Cyclophosphamide based metronomic chemotherapy: after 10 years of experience, where do we stand and where are we going?. *Critical Reviews in oncology/haematology* 2012;82(1):40-50.
4. Pasquier et al. Moving forward with metronomic chemotherapy: meeting report of the 2nd international workshop on metronomic and anti-angiogenic chemotherapy in pediatric oncology. *Translational Oncology* 2011;4(4):203-211.
5. Kieran et al. A feasibility trial of antiangiogenic (metronomic) chemotherapy in pediatric patients with recurrent or progressive cancer. *Journal of Pediatric Hematology Oncology* 2005;27(11):573-581.
6. Choi et al. Feasibility of metronomic maintenance chemotherapy following high dose chemotherapy for malignant central nervous system tumors. *Pediatric Blood Cancer* 2008;50:970-975.
7. Minturn et al. A phase II study of metronomic oral topotecan for recurrent childhood brain tumors. *Pediatric Blood Cancer* 2011;56:39-44.
8. Robison et al. A phase II trial of a multi agent oral antiangiogenic metronomic regimen in children with recurrent or progressive cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2013, Oct 4. doi: 10.1002/pbc.24794. [Epub ahead of print]
9. Masha S. H. Lam, Pharm.D. Extemporaneous Compounding of Oral Liquid Dosage Formulations and Alternative Drug Delivery Methods for Anticancer Drugs. *Pharmacotherapy*. 2011;31(2):164-192.
10. Bargetzi MJ, Tichelli A, Gratwohl A, Speck B. Oral all transretinoic acid administration in intubed patients with acute promyelocytic leukemia. *Schweiz Med Wochenschr* 1996, Nov 9; 126 (45): 1944-5.
11. Ficha técnica Celebrix® 200 mg cápsulas duras. (Consultada en www.aemps.es 15/01/2014). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/63073/FT_63073.pdf (Consulta: 15-1-2014)
12. Ficha técnica Hycamtin® 0,25 mg cápsulas duras. (Consultada en www.aemps.es 15/01/2014). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000123/WC500051542.pdf (Consulta: 15/1/14)

13. Consulta al laboratorio Teva y Ficha técnica Fenofibrato® Teva 200 mg cápsula duras. (Consultada en www.aemps.es 10/01/2014) Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72705/FT_72705.pdf (Consulta: 10-1-2014)
14. Atienza M, Martínez J, Álvarez del Vayo C. Formulación en Farmacia Pediátrica, IV Edición, 2011.
15. Kennedy R, Groepper D, Tagen M, Christensen R, Navid F, Gajjar A, Stewart CF. Stability of Cyclophosphamide in Extemporaneous Oral Suspensions. *Ann Pharmacotherapy* 2010;44:295-301.
16. Ficha técnica Talidomida® Celgene 50 mg cápsulas duras. (Consultada en www.aemps.es 15/01/2014). Disponible en: <https://mse.aemps.es/mse/documentoSearch.do?metodo=buscarDocumentos> (Consulta: 15/1/14)
17. Kraft S, Jhonson C, Tyler R. Stability of an extemporaneously prepared thalidomide suspension. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69:56-58.
18. Ashley M Hopkins, Nicholas A Sharley, Cuong D Tang. Stability Study of a Thalidomide Suspensión. *J Pharm Pract Res* 2012;42:115-17.
19. Trissel LA, Zhang Y, Koontz SE. Temozolomide Stability in Extemporaneously Compounded Oral Suspensions *Int J Pharm Compound* 2006;10,5:396-399.
20. Consulta directa al autor del artículo: Robison et al. A phase II trial of a multi agent oral antiangiogenic metronomic regimen in children with recurrent or progresive cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2013.
21. Donnelly RF, Pascuet E, Ma C, Vaillancourt R. Stability of celecoxib oral suspensions. *Can J Hosp Pharm* 2009;62,6:464-468.
22. Connor T, McLauchlan R, Vandenbroucke J. ISOPP Standards of Practice. Section 9: Non sterile preparation. *J Oncol Pharm Pract* 2007 13: 43. Disponible online en: http://opp.sagepub.com/content/13/3_suppl/43.citation.
23. Compounding with hazardous drugs. *Secundum Artem*, vol. 15, nº 2. Disponible en: <http://www.perrigo.com/business/education.aspx> (Consulta 15/01/14).
24. Siden R, Wolf M. Disintegration of chemotherapy tablets for oral administration in patients with swallowing difficulties. *J Oncol Pharm Pract* published online 20 August 2012. *J Oncol Pharm Pract* 2013 Jun; 19(2):145-50. OnlineFirst Version of Record - Aug 20, 2012.

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

COLIRIO DE PHMB, UNA OPCIÓN DISPONIBLE PARA EL TRATAMIENTO DE LA QUERATITIS POR ACANTHAMOEBA

El tratamiento de la queratitis por *Acanthamoeba* ha sido objeto de numerosas consultas a la lista SEFH, especialmente en lo que se refiere a la formulación más adecuada de Clorhexidina y a su estabilidad. También ha sido mencionada la posibilidad de utilizar Polihexametilenbiguanida (PHMB, polihexanida, Cosmocil) en colirio aunque hasta ahora no se disponía de materia prima con calidad farmacéutica. De hecho no está descrita en las farmacopeas de uso más frecuente (USP, EPH, JPH, BP) y sólo tenemos información de una monografía sobre el producto en el German Pharmaceutical Codex (*Deutscher Arzneimittel Codex, DAC, Ed. 2006*). Como es habitual existen varias formulaciones posibles con distintas caducidades asignadas. Una de las fórmulas disponibles se describe en la Tabla A (<http://www.openapo.info/752.html>):

Según nos informa el laboratorio Fagron dispone de Polihexanida 20% solución 250 ml, para ser utilizada como materia prima en la formulación del colirio de PHMB 0,02% (0,2 mg/mL).

Tabla A

Polihexanida 20% w/v	0,2 g
Polietilenglicol 4000	0,02 g
Cloruro sódico para uso parenteral	5,5 g
Fosfato sódico dibásico anhidro	6 g
Fosfato sódico monobásico anhidro	1,5 g
Edetato disódico dihidratado	1 g
Agua para inyección	900 g
Agua para inyección	89,08 g

La caducidad según la fuente consultada es de 36 meses, y 30 días una vez abierto, aunque otras fuentes la reducen a 14 días refrigerado, si bien no se aportan estudios de estabilidad.

En el libro “Compounding Guide for Ophthalmic Preparations” de Linda F. McElhiney se describe otra composición con una caducidad más corta: 45 días congelado y 14 días refrigerado (Tabla B)

Tabla B

PHMB 20%	0,1 mL
Hidróxido sódico 0,1%	c.s.p pH 7
Agua con cloruro de benzalkonio 0,01%	99,9 mL

Estamos pues, ante una nueva alternativa terapéutica para una patología de mal pronóstico y gran impacto en el paciente. No podemos olvidar que esta sustancia no está recogida en las farmacopeas de uso más extendido, y su indicación no está aprobada por las autoridades españolas. Ciertamente es que cuenta con diversas referencias de uso en la bibliografía, a nuestro juicio suficientes, para introducirla en la práctica habitual, aunque de forma muy prudente, siendo imprescindible el consentimiento informado del paciente, y muy recomendable una evaluación de la evidencia y su autorización de uso por las correspondientes comisiones de farmacoterapéutica.

Juan Abellón Ruiz, (Hospital Los Arcos-Mar Menor.Murcia)

José M^a Alonso Herreros (Hospital Reina Sofía. Murcia)

RECOMENDACIONES PARA LA PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES EN LAS UNIDADES DE ENFERMERÍA

(Ana M.^a Martín de Rosales Cabrera, Carmen López Cabezas, M.^a Sagrario Pernía López, Carmela Dávila Pousa, M.^a Nieves Vila Clérigues, José María Alonso Herreros, Pedro García Salom y Ana Lozano Blázquez. Farm Hosp. 2014;38(1):57-64.)

Una de las líneas de trabajo a las que el grupo de Farmacotecnia de la SEFH ha dedicado gran parte de sus esfuerzos es el establecimiento de protocolos y guías de recomendación sobre la manipulación y elaboración de medicamentos estériles en los hospitales.

Esta primera publicación responde parcialmente al apartado 9 de la Resolución Europea ([Resolution CM/ResAP\(2011\)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients](#)) donde se indica la responsabilidad del servicio de farmacia de dotar a enfermería de las especificaciones técnicas necesarias para la preparación de todos los medicamentos que se manipulen en la planta. La intención de los autores es dotar a los centros sanitarios de un

instrumento útil y contrastado que permita, a través del consenso con enfermería, llevar a cabo la manipulación de medicamentos estériles con las mayores garantías de seguridad para los pacientes. Además la implantación de estas recomendaciones pretende estandarizar dicha práctica, evitando la variabilidad y asegurando la asepsia, en la manipulación de medicamentos estériles, de las distintas unidades de enfermería dentro de un mismo centro

GUÍAS METODOLÓGICAS PARA ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PREPARACIONES FARMACÉUTICAS DE HOSPITAL

<http://www.gerpac.eu/spip.php?article990>

Fruto de la colaboración de GERPAC (Groupe d'Évaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée) y SEPC (Société Française de Pharmacie Clinique) conjuntamente con farmacéuticos de hospital de Francia y Suiza y profesionales de varias universidades, se publicó en octubre del 2013 este interesante documento (Methodological guidelines for stability studies of hospital pharmaceutical preparations), herramienta muy útil para la gestión de los estudios de estabilidad centrados específicamente en el ámbito hospitalario.

Este trabajo es un soporte básico para la elaboración de medicamentos en los hospitales lo que contribuye a la optimización de la calidad y seguridad en la atención al paciente. También ofrece una nueva perspectiva para la evaluación crítica de los estudios de estabilidad de la literatura científica.

En la actualidad, los estudios de estabilidad realizados por la industria farmacéutica se basan en las recomendaciones de la ICH (Conferencia Internacional de Armonización). Estas directrices representan una base metodológica esencial para el desarrollo de medicamentos, pero necesitan ser adaptados para reflejar la realidad de la práctica clínica, sobre todo en el ámbito hospitalario y en el contexto de la atención ambulatoria.

La presente guía proporciona un apoyo metodológico para la realización de estudios de estabilidad de medicamentos y para la interpretación de resultados. En ella se describen los métodos de análisis adecuados para tales estudios y su aplicación. Las preparaciones a evaluar pueden ser reconstituciones y / o diluciones de medicamentos, o preparaciones más complejas formuladas a partir de

medicamentos o de materias primas.

- GERPAC <http://www.gerpac.eu/spip.php?article>
Methodological guidelines for stability studies of
hospital pharmaceutical preparations. Disponible en :
<http://www.gerpac.eu/spip.php?article990>
(Consulta: 5-2-2014)

CALGARY COMPOUNDING MANUAL

<http://www.sbgf.mb.ca/dop/files/calgaryCompManual.pdf>

Formulario online en pdf publicado por el Hospital Alberta Health Services de Calgary (Canadá). Comprende un extenso catálogo de fórmulas, la mayor parte formas farmacéuticas orales líquidas, en las que se incluye composición, método de elaboración, conservación, período de validez y bibliografía.

Como novedad incluye tablas con propiedades fisicoquímicas de los vehículos empleados y las dosis máximas permitidas para excipientes por Kg/peso/día de la OMS.

Es de acceso libre y gratuito, como la mayoría de los pocos formularios que están publicados online y que pertenecen al mismo país, Canadá.

STABILIS (Nuevo formato pg web)

<http://www.stabilis.org/Monographie.php?Liste>

Aunque inicialmente la base de datos de Stabilis contenía información sobre la estabilidad y compatibilidad de medicamentos inyectables, en la actualidad ha ampliado su contenido incluyendo otras vías de administración y formas farmacéuticas, convirtiéndose en uno de los recursos electrónicos más completos sobre estabilidad de medicamentos para el farmacéutico de hospital.

Esta base de datos ya ha sido objeto de comentario en anteriores boletines como recurso bibliográfico destacado tanto por la calidad como por la magnitud de su contenido, incidiendo además en su acceso libre y gratuito. Está traducida a 26 idiomas, incluyendo como novedad reciente el árabe.

En la configuración actual se ha incluido en la lista de moléculas la clasificación por vía de administración y forma

farmacéutica con la siguiente jerarquía:

Orden alfabético / Aerosol / Cápsulas / Enjuagues bucales/ Gotas nasales/ Colirios/ Gotas oticas/ Inyectables/ Papelinas/ Preparaciones tópicas/ Soluciones orales / Supositorios.

Merece una mención especial la base de datos correspondiente a soluciones orales, en la que se incluyen 152 principios activos, aportando referencias bibliográficas para fórmulas líquidas elaboradas tanto con materias primas como con medicamentos.

<http://www.stabilis.org/Monographie.php?Forme=Buvable>

GUÍA PARA LA ELABORACIÓN DE PREPARADOS ESTÉRILES DE LA SOCIEDAD AMERICANA DE FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL

<http://www.ashp.org/DocLibrary/BestPractices/PrepGdlCSP.aspx>

(ASHP Guidelines on Compounding Sterile Preparations. Am J Health-Syst Pharm 2014; 71: 145-166)

La guía, actualización de la última publicada en el año 2000, pretende armonizar las guías de la ASHP con el capítulo 797 de la farmacopea americana de preparación de estériles. Basada en la legislación y regulaciones americanas supone una ayuda para la elaboración de preparados estériles de calidad con el objetivo de reducir el daño potencial para los pacientes y para el personal elaborador.

Entre los aspectos que desarrolla están los requisitos de las instalaciones y ambiente, asignación de las fechas de caducidad en función del nivel de riesgo de la preparación, elaboración de lotes, responsabilidades del personal elaborador de preparados estériles, responsabilidades del personal elaborador de citostáticos y otros preparados de riesgo ,elaboración de protocolos normalizados y control de calidad.

PNTs DE FÓRMULAS MAGISTRALES

En el anexo I presentamos el PNT realizado por Sonia Terrades Campanario del Hospital Vall d'Hebrón sobre la elaboración de COLISTINA base 3 mg/ml Intratecal para el tratamiento de meningitis/ventriculitis por pseudomonas multiresistente.

BIBLIOGRAFIA FÓRMULAS MAGISTRALES

BETAXOLOL	Sylvain Auvity, Fouad M. Chiadmi, Salvatore Cisternino, et al. Stability of Betaxolol Suspensions in Oral Syringes and Glass Bottles. <i>Ann Pharmacother</i> 2013;47: 1237-1238.
BUDESONIDA/ DEXAMETASONA	Ae Ryoung Park, Hyen Oh La, Byung Sik Cho et al. Comparison of budesonide and dexamethasone for local treatment of oral chronic graft-versus-host disease. <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2013;70:1383-1391.
CICLOPENTOLATO/ FENILEFRINA	Allen Loyd V Jr. Cyclopentolate Hydrochloride 0.2% and Phenylephrine Hydrochloride 1% Ophthalmic Solution. <i>Int J Pharm Compound</i> 2013;17 (6): 502.
METRONIDAZOL	McElhiney Linda F. Use of Topical Metronidazole in the Treatment of Anorectal Crohn's Disease. <i>Int J Pharm Compound</i> 2013;17(5):380-383.
Tar (Coal Tar)	Allen Loyd V. Jr. Basics of Compounding: Basics of Compounding with Tars. <i>Int J Pharm Compound</i> 2013;17(5):400-410.
TETRACAINA/CLOTRIM AZOL	McPherson Timothy B, Neumann William L, Kolling William M. Stability of Non-aqueous Topical Tetracaine and Clotrimazole Solutions in Polypropylene Droptainer Bottles. <i>Int J Pharm Compound</i> 2013;17 (6):508-511.
TRIMIX	Vieillard V, Eychenne N, Astier A et al. Physicochemical stability study of a new Trimix formulation for treatment of erectile dysfunction. <i>Ann Pharm Fr</i> 2013; 71(5): 358-363.

BIBLIOGRAFIA MEZCLAS INTRAVENOSAS

AMIODARONA/ VASOPRESINA	Ramaley Corrine C., Li Feng, Du Chengan. Compatibility of Amiodarone Hydrochloride with Vasopressin During Simulated Y-site Administration. <i>Int J Pharm Compound</i> 2013;17(5):436-438.
AZATIDINA	Rachel Legeron, Fabien Xuereb, Sarah Djabarouti et al. Chemical stability of azacitidine suspensions for injection after cold-chain reconstitution of powder and storage. <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2013;70:2137-3142.
BORTEZOMIB	M.Giovanelli, J.Vigneron, I.May, A.Nicolas. Etude de la stabilité d'une solution de bortézomib à 2,5 mg/mL par chromatographie liquide à haute performance couplée à un détecteur à barrettes de diodes et à un détecteur évaporatif à diffusion de lumière http://www.infostab.fr/upload/files/f32f19fdbaa112e6e5080ac6d07f6d37faa60f3d/Poster_bortezomib_SFPO_2013_OK.pdf SFPO Congress, Mandelieu, France, October 2013

CEFTAZIDIMA/ CEFAZOLINA	Rahul P. Patel, Siti Farawahida, Madhur Shastri et al. Physical and chemical stability of ceftazidime and cefazolin in peritoneal dialysis solutions packaged in dual-chamber infusion bags. <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2013;70:1477-1478.
CEFUROXIMA	Sandrine Fleury-Souverain, Farshid Sadeghipour, Pascal Bonnabry. Development of ready-to-use cefuroxime syringes for use in ophthalmology <i>Eur J Hosp Pharm</i> 2014;21:34-38.
CICLOSPORINA	Mengqing Li, Christian Coursol, and Grégoire Leclair. Stability of cyclosporine diluted with 0.9% sodium chloride injection or 5% dextrose injection and stored in ethylene-vinyl acetate containers. <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2013;70:1970-1972.
CIPROFLOXACINO/ MEROPENEM	Lori Y. Chen, Jennifer Chen, Valerie Waters et al. Incompatibility of ciprofloxacin and meropenem injections. <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2013;70:1966-1970.
CLOXACILINA/ VANCOMICINA	Alice Chan, Gerda Tawfik, Wilson Cheng Physical Incompatibility between Parenteral Cloxacillin and Vancomycin <i>The Canadian Journal of Hospital Pharmacy</i> Vol 66 (5).
HEPARINA	Joyce A. Generali, Dennis J. Cada. Intravesical Heparin: Interstitial Cystitis (Painful Bladder Syndrome). <i>Hospital Pharmacy</i> 2013;48(10).
MELFALAN	J. Vigneron, H. Zenier, I. May, A. Nicolas. Stabilité du melphalan à 2 mg/mL dans le chlorure de sodium 0,9% dans des conditions pratiques d'utilisation. http://www.infostab.fr/upload/files/4d7134178a86b4994842e3d85ad725719c089f79/Comm_orale_melphalan_SFPO_2013_OK.pdf <i>SFPO Congress, Mandelieu, France, October 2013.</i>
MORFINA /NALOXONA	Charlotte Kistner, Mary H H Ensom, Diane et al. Compatibility and Stability of Morphine Sulphate and Naloxone Hydrochloride in 0.9% Sodium Chloride for Injection . Gillian Lauder, Roxane R Carr. <i>The Canadian Journal of Hospital Pharmacy</i> 2013;Vol 66 (3).
NITROGLICERINA	McCluskey Susan V, Vu Nicole, Rueter John. Stability of Nitroglycerin 100 mcg/mL Stored in Polypropylene Syringes. <i>Int J Pharm Compound</i> 2013;17(6):515-9.
OXALIPLATINO	Marta P Trojniak, Ulderico Mazzi, Angelo C Palozzo, et al. Stability of lyophilised oxaliplatin formulation in polyolefin infusion bags containing 5% dextrose injection. <i>Eur J Hosp Pharm</i> 2014;21:45-48.
RANITIDINA/ METOCLOPRAMIDA	Hilary Rowe, Jennifer Riley, Brandi Newby Physical Compatibility of Ranitidine and Metoclopramide in 50-mL Minibags of Normal Saline . <i>The Canadian Journal of Hospital Pharmacy</i> 2103;66 (5).

BIBLIOGRAFIA TEMAS VARIOS

<p>P. Brandon Bookstaver, Kristina E. E. Rokas, LeAnn B. Norris et al. Stability and compatibility of antimicrobial lock solutions. <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2013;70:2185-2198.</p>
<p>Ryan T. Nguyen and Vilayat A. Sayeed. Repackaged oral dosage forms: Beyond-use dating and product safety concerns. <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2013;70:1724-1727.</p>
<p>Silvia Manrique-Rodríguez, Amelia C. Sánchez-Galindo, Jesús López-Herce et al. Impact of implementing smart infusion pumps in a pediatric intensive care unit. <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2013;70:1897-1906.</p>
<p>Angela W. Yaniv and, Scott J. Knoer. Implementation of an i.v.-compounding robot in a hospital-based cancer center pharmacy. <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2013;70:2030-2037.</p>
<p>Donna M M Woloschuk, Wendy Simoens, Clayton Hayes, Lorraine Woods, Jill Krevesky, Florence Mendelson Development of a Training Program for Handling Hazardous Drugs. <i>The Canadian Journal of Hospital Pharmacy.</i>2013; Vol 66 (5).</p>
<p>Amar Safdar and Gilhen H. Rodriguez Aerosolized Amphotericin B Lipid Complex as Adjunctive Treatment for Fungal Lung Infection in Patients with Cancer-Related Immunosuppression and Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. <i>Pharmacotherapy</i> vol 33 issue 10:1035-43.</p>
<p>L. Zhu BN¹, Q. Zhou. Therapeutic concerns when oral medications are administered nasogastrically. <i>Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics</i> 2013;38, Issue 4:272–276.</p>
<p>Pinheiro Vanessa A., Danopoulos Panagiota, Demirdjian Lara et al. In Vitro Evaluation of Extemporaneously Compounded Immediate-release Capsules with Premixed Excipients, Based on the Biopharmaceutics Classification System (BCS) of the Drugs. <i>Int J Pharm Compound</i> 2013;17 (5):424-431.</p>
<p>Fichter Brian, Heintzelman Tom, Hurst Sawan, Fitzsimmons et al. Clinical Utility of Pharmacogenetic Testing in Compounding Pharmacy. <i>Int J Pharm Compound</i> 2013;17(6):452-457.</p>
<p>Julie M Murnane, Claire A Passlow, Mark Arnold et al. Safe Prescribing and Preparation of Continuous Subcutaneous Infusions in a Regional Palliative Care Unit . <i>Journal of Pharmacy Practice and Research</i> 2013;43 (2).</p>
<p>Burdick R.K, Sidor L Establishment of an equivalence acceptance criterion for accelerated stability studies. <i>Journal of Biopharmaceutical Statistics</i>; 23 (4):730-743.</p>
<p>Wollstadt A, Krämer I, Kamin W. Physicochemical compatibility of nebulizable drug admixtures containing colistimethate and tobramycin. <i>Pharmazie</i> 2013 ; doi: 10.1691/ph.2013.3013.</p>
<p>Parra M.A, Campanero M.A, Sádaba B, et al. Effect of Glucose Concentration on the Stability of Daptomycin in Peritoneal Solutions. <i>Perit Dial Int</i> 2013;33:458-461.</p>
<p>J. Vigneron*, S Garnier, A Delfour, I May, S Bologna .Intérêt de la standardisation des doses pour la réattribution des préparations de chimiothérapie destinées au service d'Hématologie. http://www.infostab.fr/upload/files/7400d580cd21f2014ff102526803fcf36df742c0/Poster_standardisation_SFPO_2013_OK.pdf</p>
<p><i>SFPO Congress, Mandelieu, France, October 2013.</i></p>

Editado por : Grupo de trabajo Farmacotecnia SEFH

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. Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Salud. Toledo -

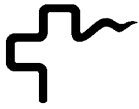
Carmela Dávila Pousa. Complejo Hospitalario de Pontevedra

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

Juan Abellón Ruiz. Hospital Los Arcos-Mar Menor.Murcia

José M^a Alonso Herreros .Hospital Reina Sofía. Murcia

Sonia Terrades Campanario. Hospital Vall d'Hebrón



COLISTINA base 3 mg/ml Intratecal

1. PREPARACIÓN

1.1 PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES

Vial de Colistimetato sódico GES 1 MUI (=80 mg colistimetato sódico= 30 mg Colistina Base), suero fisiológico (NaCl 0,9 %)

1.2 MATERIALES

Viales de vidrio topacio (para la solución final), agujas, jeringas, filtro de 0.22 micras.

1.3 PROCEDIMIENTO

En campana de flujo laminar horizontal.

- Reconstituir el vial de Colistimetato sódico GES® 1 MUI con 10 ml de SF (Sol 3 mg/ml colistina base)
- Invertir el vial varias veces para homogenizar la solución

Cálculo de la cantidad (en volumen) a administrar:

X mg colistina base

Volumen a administrar = ----- = ml a administrar

3

- Con una jeringa coger del vial el volumen a administrar más 1 ml e introducirlo en un vial filtrando por 0.22 micras. El ml extra tiene en cuenta 0.5 ml que quedan en el filtro y 0.5 ml más para que enfermería no tenga problemas al coger el volumen. Si la dosis es >10 mg no es necesario coger 1 ml extra ya que el volúmen es suficiente.
- Tapar el vial con el cierre metálico.
- Etiquetar.
- Enviar también 1 vial de 9 ml de SF que servirá para arrastrar el volumen de colistina que puede quedar retenido en el catéter y en el filtro que utilicen al administrar.

2. ENVASADO: En vial topacio acompañado de un filtro de 0.22 micras, 1 vial de 9 ml de SF y la nota informativa de administración.

3. ESTABILIDAD : 8 horas a T. ambiente (por esterilidad, si se supera volver a filtrar en cabina, máx 24h)

4. CONTROLES ANALÍTICOS: pH 7.508 Osmolaridad 307

5. ETIQUETADO:

Servei Farmàcia. H. General Vall d'Hebron	
COLISTINA INTRATECAL	
3 mg/ml	Volumen: ml
Prep:	Cad:
Lote :	Tª AMBIENT

6. OBSERVACIONES: Segun la bibliografia las dosis utilizadas via intratecal son de 5 ,10, 20 mg de colistina base. [Colistina base: 30.000 UI/mg ---- Colistimetato de sodio: 12.500 UI/mg].

Indicación: Tratamiento de meningitis/ventriculitis por pseudomonas multiresistente.

7. BIBLIOGRAFIA:

- Ficha técnica Colistimetato de sodio GES 1 MUI polvo para solución inyectable, consultada agosto 2013

- Consulta amb l'Hospital Joan XXIII. Agost 2013

-Berlana D, Llop JM, Fort E, Badia MB, Jódar R. Use of colistin in the treatment of multiple-drug-resistant gram-negative infections. *Am J Health Syst Pharm.* 2005 Jan 1;62(1):39-47.

- William C. Gump, John W. Walsh. Intrathecal colistin for treatment of highly resistant *Pseudomonas* ventriculitis. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 102:915–917, 2005.

-Falagas ME, Ioannis A. Bliziotis , Vincent H. Tam. Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with Gram-negative meningitis: a systematic review of the available evidence. *International Journal of Antimicrobial Agents* 29 (2007) 9–25.

-Falagas ME, Kasiakou SK. Use of international units when dosing colistin will help decrease confusion related to various formulations of the drug around the world. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Jun;50(6):2274-5.

Sonia Terrades Campanario. Hospital Vall d'Hebron.