

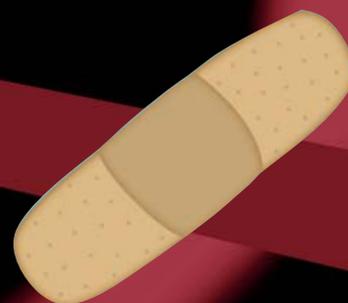
III SYMPOSIUM
RAFAEL ALVAREZ COLUNGA

FORMULACIÓN PEDIÁTRICA
UNIFICACIÓN DE CRITERIOS

“FORMULACIONES ESTABLES Y NUEVOS CAMPOS”.

SEVILLA - JUEVES 14 DE ABRIL DE 2011

www.formulistasdeandalucia.es



Asociación de
Formulistas de Andalucía

PROGRAMA

PROGRAMA
III SYMPOSIUM RAFAEL ALVAREZ COLUNGA DE FORMULACIÓN PEDIÁTRICA
UNIFICACIÓN DE CRITERIOS
“Formulaciones estables y nuevos campos”.

Salón de Actos de la Confederación de Empresarios de Andalucía,
c/Arquímedes, 2, ISLA DE LA CARTUJA
Sevilla, 14 de abril de 2011

10 horas: Inauguración.

Presidenta Consejo de Salud de la CEA, Presidente AFA, Presidentes CC.OO.FF. Andalucía.

11.00 – 11.10 horas: Un año en la vida de la comisión. Trabajos y resultados.

Ldo José Manuel Manzanares Olivares, Farmacia Santamaría, Granada

11.10 -11.30 horas: A propósito de un caso. Solución de Joulie. Unificación de criterios.

Lda Isabel Rodríguez Rivas, Farmacia Doña Ermita, Mijas

Lda. Carmen Gallego Fernández, farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria. Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Materno Infantil Málaga, Complejo Carlos Haya.

11.30 horas: Café.

12.00 – 12.30 horas: Desarrollo de formulaciones pediátricas con tacrolimus y griseofulvina. Mejoras en la formulación de enalapril y captopril.

Dra. M^a Jesús Lucero Muñoz. Profesora titular del Departamento de farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad Sevilla

12.30 – 13.00 horas: Desarrollo de una formulación pediátrica con hidroclorotiazida

Ldo. Manuel Díaz Feria. Farmacéutico comunitario. Farmacia Feria. Tenerife.

Dr. José Bruno Fariña Espinosa, Catedrático. Departamento de farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad La Laguna.

13.00 – 13.30 horas: Desarrollo de una formulación con hidrocortisona. Espironolactona: Diseño de formulaciones y estudio de estabilidad

Dra. Adolfinia Ruiz Martínez. Catedrática del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. ViceDecana de Investigación y Alumnos. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

Dra. Beatriz Clares Naveros. Profesora Ayudante Doctor. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

13.30 – 14.15 horas: Formulación magistral en dermatología pediátrica. Necesidades y precauciones.

Lda. Ana Vila García. Farmacéutica comunitaria, Málaga
Dra. M^a Dolores Ruiz López. Responsable laboratorio de galénica del Ilustre Colegio de Farmacéuticos de Málaga

14.15 –16.00 horas: pausa Cocktail

16.00 – 16.30 horas: Formulación magistral en oncología pediátrica.

Dra Gema Ramirez Villar. Facultativo Especialista de Área Oncología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla
Dra. Concha Álvarez del Vayo Benito. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla

16.30 –17.00 horas: Nuevas aportaciones en formulación pediátrica;

Dra. Manuela Atienza Fernández, especialista en Formulación pediátrica, miembro de la SEFH.

17.00-17,20 horas. Nuevas publicaciones.

-Formulación en Farmacia Pediátrica. IV edición. Manuela Atienza Fernández, Juliana Martínez Atienza, Concepción Álvarez del Vayo.

-Formulas Magistrales en Pediatría. II edición. Joaquín Callabed y otros.

17.20 – 18.15 horas: Debate. Ruegos y preguntas.

Lda María José Rojas Morante, farmacéutica comunitaria. Farmacia Garví. Torremolinos.
Lda. Carmen Gallego Fernández, farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria. Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Materno Infantil Málaga, Complejo Carlos Haya.
Dra. Visitación Gallardo Lara, Profesora titular. Departamento de farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.
Dra. M^a Dolores Ruiz López. Responsable laboratorio de galénica del Ilustre Colegio de Farmacéuticos de Málaga
Dra Anna Codina Verdager. Departamento de Innovación de Fagron Ibérica.
Ldo Antonio Fontán Meana. Secretario AFA. Abogado experto en derecho farmacéutico.

18.15 horas: Entrega Premio Formulación a D^a Ana Isabel Bermúdez Loizaga, del RICOF de Sevilla.

18.30 horas. Clausura

ACTAS

En Sevilla, siendo las 10,30 horas del día 14 de abril de 2011, se reunió el III Simposium Rafael Álvarez Colunga de Formulación Pediátrica, para Unificación de Criterios, bajo el lema de Formulaciones Estables y Nuevos Campos. Asistieron al mismo los siguientes: Agudo Martínez, M^a Angeles (Hospital Comarcal Axarquía), Alcalá Sanz, Almudena (Complejo Hospitalario Jaén), Alfaro Lara, Eva Rocío (H.U. Virgen del Rocío), Alonso Núñez, M^a José (Farmacia Merino), Alvarez del Vayo, Concha (Hosp. Infantil Virgen del Rocío), Alvarez González, Carmen (Farmacia), Alvarez Ruiz, Encarnación (COF Cádiz), Amengual Sedano, M^a Mercedes (Hospital U. Son Espases), Aparicio Cueva, Marta (H.G.U. Alicante), Apolinario Hidalgo, José Luís (Farmacia), Arrieta Aniz, Blanca (Farmacia), Arroyo Personat, M^a del Carmen (Hospital Viamed Sta. Angela de la Cruz), Atienza Fernández, Manuela (Farmacia Hospitalaria), Aumesquet Fernández, M^a Mar (Fcia. Aumesquet CB), Aumesquet Mendaro, Angel (Fcia. Aumesquet CB), Baronet Jordana, Gemma (Capio Hosp. General de Catalunya), Barrera Jimenez, Rodrigo (Fcia. Aumesquet CB), Bau Serrano, Carmen (ACOFARMA), Bayo Aloy, Vicenta (MICOV Valencia), Beas Morales, Ana Isabel (Farmacia La Villa), Benito Reyes, Ana (H.U. Materno-Infantil Canarias), Bermudez Loizaga, Ana (R.I.C.O.F.Sevilla), Blanco Molina, Eloisa (COF Córdoba), Borrego Izquierdo, Yolanda (H.U. Ntra. Sra. de Valme), Brotons Rodríguez, Almudena (Fcia. M^a Teresa Rodríguez García), Caba Porrás, Isabel (SAS), Carrasco Carrasco, Pilar (Farmacia), Casas Delgado, Marta (Universidad de Sevilla), Cascales Perez, Susana (COF Alicante), Castellano Gómez, Fernando (Farmacia La Paz), Castellano Nogales, Jimena (Farmacia La Paz), Castillo Chaves, M^a Jesús (Fcia. Emilia Gil López), Castillo García de Arboleya, Rocío (Fcia. Mercedes G^a Arboleya), Castro Sierra, Elena (Farmacia), Clares Naveros, Beatriz (Universidad de Granada), Codina Verdaguer, Anna (fagron Ibérica), Colorado Domínguez, Rosa M^a (Fcia. M^a Teresa Morales), Coronado Núñez, M^a José (COF Huelva), Cotrina Luque, Jesús (Hospital Virgen del Rocío), Covisa Náter Enrique (Farmacia Enrique Covisa), Cozar Bernal, M^a José (Universidad de Sevilla), Cruz Rembado, Carmen (Farmacia Moya), Cubero Gómez, Juan (FAGRON), Cuervas-Mons Vendrell, Margarita (H. Infantil Niño Jesús), Dávila Pousa, Carmen (Complejo Hospit. Pontevedra), de Benito, Florian (ACOFARMA), de la Torre Laiseka, M^a Angeles (Farmacia), Diaz Feria, Manuel (Farmacia Diaz Feria), Domínguez López, Mercedes (Fcia. Mercedes Domínguez), Durán Jiménez, Juana M^a (Farmacia Asunción 5), Fariña Espinosa, José Bruno (Universidad La Laguna), Fernández Anguita, M^a José (H.U. Puerta del Mar), Fernández González, Susana (Fcia. M^a Teresa Rodríguez García), Fernández López, Cristina (H.U. San Cecilio), Fernández Ortega, Raquel (Hospital Viamed Sta. Angela de la Cruz), Ferrer Martín, M^a José (COF Granada), Fontán Meana, Antonio (Secretario General AFA), Gallardo Vellido, M^a Lourdes (COF Badajoz), Gálvez Martín, Patricia (CABIMER), Garcia Dorado, M^a Victoria (Farmacia), García Fernández, Laureano (Farmacia Laureano García), García Palomo, Marta (Hospital Virgen de la Salud), García-Agullo Fernández, Dolores (COF Cádiz), Garví Carmona, Jesús (Farmacia Garví), Godoy Sánchez, Josefa Victoria (Farmacia Godoy CB), Gómez Almagro, Juan Carlos (Farmacia Laboratorio Almagro), Gómez Fernández, Encarnación (H.U. Ntra. Sra. de Valme), González de la Puente, M^a Purificación (COF León), González Méndez, Ana Isabel, González Perera, Itamar (Hospital U. De Canarias), González Rodríguez, M^a Luisa (Universidad de Sevilla), González Villa, Laura (Fcia. Laura Gonzalez Villa), Gordito Soler, María (Farmacia Niebla), Guardeso Espejo, Angel (Farmacia Font Galan), Guerrero González, M^a Isabel (Fcia. Laura Gonzalez Villa), Gutierrez López, M^a San Blas (Fcia. Carmen López), Gutierrez Martín, Antonio (Vicepresidente Colegio Médicos Sevilla), Hernández Sánchez, Beatriz (Universidad La Laguna), Herrero Poch, Leticia (Complejo Hospit.

Pontevedra), Jarque Fuertes , M^a Jesús (COF Valladolid), Jiménez Bosch, Carmen (Farmacia), Jiménez Pichardo, Lucía, Justo Corrales, Beatriz (Cofares), Lagunas Balabasquer, Marta (Fcia. Joaquin Roda Querol), Leon Botubol, Alejandra, León Gómez, Juan Manuel (Fcia. Victoria y Juan Manuel León), León López, Victoria (Fcia. Victoria y Juan Manuel León), Linares García, Mercedes (Cofares), Llopis Clavijo, M^a José (Oficina de Farmacia), Lodeiro Villamayor, María (COF Baleares), Lombardero, Patricia (ACOFARMA), López Barrero, Carmen (Farmacia), López Garcia, Elisabeth (Fcia. Baltasar Gozalvez), Lorente Garcés, Javier (Farmacia Lorente), Lorente Pérez-Sauquillo, Marta (Farmacia Lorente), Lucero Muñoz, M^a Jesús (Universidad de Sevilla), Luengo Alonso, Claudia (Facultad Farmacia UCM), Luque Díaz, Mauricio (Farmacia Central), Luque Segovia , Gabriel (Farmacia Fco. Galán Miró), Manzanarez Olivares, José Manuel (Fcia. Santamaría), Martín Rodríguez, M^a José (Farmacia), Martín Taboada, Concha (R.I.C.O.F.S.E.), Martínez Garde, Juan José (H.U. Marqués de Valdecilla), Martos Soto, M^a José (Grupo Vida), Masana Mustienes, Roser (Farmacia Xalabarder), Mateu Cubells, Antonio M. (MICOV Valencia), Medarde Caballero, Catalina (H.U. San Cecilio), Megia Abarca, Blanca (Hospital Ramón y Cajal), Miranda Reyes, Susana (CECOFAR), Molina Cerrato, Carmen (CECOFAR), Molina Molero, José Manuel (Farmacia Tallón Padial), Montabes Calatayud, Enriqueta (Farmacia Enriqueta Montabes), Montañó Montañó, M^a Carmen (Farmacia Niebla 4), Moreno Puertas, Pedro (Fcia. Puertas Moreno), Moya Monterde, Antonio (CEA), Muñoz de la Corte, Rosa M^a (Hospital Viamed Sta. Angela de la Cruz), Muñoz Rubio, Inmaculada (Universidad de Sevilla), Obel Gil, Lourdes (H.U. Puerta del Mar), Ocaña Gómez, M^a Angeles (Servicio Canario de Salud), Ojeda Casares, Manuel (Vicepresidente RICOV Sevilla), Ortega Ortega, Roberto (Farmacia Ortega Ortega), Padilla Cuadrado, M^a del Mar (Farmacia Padilla), Peña Aranda, Guillermina (Fcia. Isabel G^a Carriazo), Pérez Blanco, José Lují (Hospital Virgen del Rocío), Pérez García, Concepción (Farmacia Perpetuo Socorro), Perles García, M^a Teresa (MICOV Valencia), Pernía López, M^a Sagrario (H.G.U. Gregorio Marañón), Priego González de Canales, Juan Antonio, (Presidente AFA), Puertas Blanco, Teresa (Fcia. Puertas Moreno), Quesada Rodriguez, Francisco (Fcia. Comerciales Forjadores), Rabasco Alvarez, Antonio M. (Universidad de Sevilla), Ramírez Villar, Gema (Hosp. Infantil Virgen del Rocío), Real Palau, M^a Jesús (Farmacia Verónica Gordillo), Rebollo Vázquez, Aurelia (Consejería Salud. Junta Andalucía), Reis de Carvalho, Maria Joao (Farmacia Lordelo), Rico Jimenez, Gonzalo (Farmacia Rico), Rico Nestares, Cristina (Farmacia), Roa del Castillo, Judith (Fcia. J. Roa del Castillo), Rodríguez Camacho, Juan Manuel (H.U. Puerta del Mar), Rodríguez de Moya Rey, Jose Ramón (Farmacia Moya), Rodríguez Rivas, Isabel (Fcia. Doña Ermita), Rojas Morante, M^a José (Fcia. Garvi), Ruiz Expósito Juan (Farmacia El Negrito), Ruiz López, M^a Dolores (COF Málaga), Ruiz Martínez, M^a Adolfinia, (Universidad de Granada), Salmerón López, M^a Dolores (Fcia. Castro Nogales SLP), Sánchez Martínez, M^a Paz (Farmacia), Santamaria López, José Manuel (Farmacia Santamaria), Santoveña Estévez, Ana M^a (Universidad La Laguna), Sehaqui Bennani, Ghita (Fcia. Rosario Alvarez Rementeria), Such Díaz, Ana (Hospital Infanta Leonor), Tallón Padial, Rafael (Farmacia Tallón Padial), Tinoco Piñero, Fernando (Farmacia Verónica Gordillo), Torrell Faro, Montserrat (APROFARM), Torres Vázquez, M^a Lourdes (Fcia. Hnas Vázquez Almagro), Urruzuno Alonso, Gorka (Fcia. Urruzuno), Vargas González, Rocío (Farmacia Vargas), Velasco de Castro, Cristina (Farmacia Moya), Velázquez Rodríguez, José Luís (Farmacia Godoy), Vieites Iglesias, Rocío (Fcia. Mercedes Domínguez), Vila García, Ana (Farmacia comunitaria), Villalba Moreno, Angela (H.U. Virgen del Rocío), Xalabarde Miramanda, Avelino (Farmacia

Xalabarder), Yanguas Maroto, Sara (Farmacia Yanguas, CACOF), Ynfante Mil , Juan Ignacio (Hospital Juan Ramón Jiménez).

Formaron parte de la mesa que presidió la inauguración Don Antonio Moya Montarde, Vicesecretario General de la Confederación de Empresarios de Andalucía, Don Manuel Ojeda Casares, Vicepresidente del Real e Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla, Don Antonio Gutiérrez Martín, Vicepresidente del Ilustre Colegio de Médicos de Sevilla, Doña Sara Yanguas Maroto, Vocal del Consejo Andaluz de Colegios Oficiales de Farmacéuticos y Don Juan A. Priego González de canales, Presidente de la Asociación.

El Sr. Priego agradeció a todos los presentes su asistencia, en especial a Doña Sofía Fuentes del Río, Presidente del Centro Cooperativo Farmacéutico, y presentó a Don Antonio Moya, que dio la bienvenida a esta casa de los empresarios, donde se pretende mantener la interlocución con todos los sectores que están en la CEA, en defensa de los intereses generales. Señaló que hay una gran preocupación por la farmacia, que tiene poca comprensión por el sector público, donde se dan ahora problemas de licitación de principios activos, y apretando cada vez más a un sector, la red de farmacias, que da un buen servicio.

El Sr. Ojeda disculpó al Presidente del Colegio de Sevilla, y señaló que la farmacia estaba pasando unos momentos duros, quizás los más duros de los últimos años. Es un sector que ha apostado por la sostenibilidad, pero se le están pidiendo esfuerzos más allá de lo posible, lo que le lleva a una situación dramática. La Distribución está sosteniendo a las farmacias. Por ello es de reconocer el coraje que hay que tener para organizar una reunión para formar y unificar criterios, y ello es una satisfacción para el Colegio de Sevilla, al igual que es una satisfacción que una compañera haya sido premiada.

El Dr. Gutiérrez Martín señaló que la formulación magistral es un valor y una obligación del farmacéutico, pero a veces no se encuentran farmacias que formulen. Los médicos están sujetos a protocolos, el enfermo requiere un medicamento, y la fórmula magistral permite el más ajustado a su necesidad. La Administración apuesta por los genéricos y por la prescripción por principio activo, pero es una cuestión ideológica, pues pone trabas a la formulación magistral en la que se prescribe el principio y se controla por el médico el excipiente. Sin embargo, los médico utilizan poco la formulación magistral.

Doña Sara Yanguas se felicita por la numerosa asistencia, y considera que la formulación magistral es fundamental para la profesión, anunciando que permanecerá en toda la sesión.

El Sr. Priego declara inaugurada la sesión. Los componentes de la mesa abandonan la misma y sube al estrado Don José Manuel Manzanares, que toma la palabra, para dar la bienvenida a las nuevas incorporaciones, haciendo un resumen del trabajo realizado en el último año.

Se incorpora a la mesa Doña Isabel Rodríguez Rivas, quien envía un abrazo a Doña Carmen Gallego que no ha podido asistir por motivos de salud, y explica el problema que se le planteó con una prescripción de la solución de Joulie, y cómo lo

resolvió. Doña Ana Vila pregunta por las consecuencias que hubiera tenido una infra o supra dosificación, y pide que se traslade a los pediatras la posibilidad de un problema por ese motivo. El Sr. León cree que hay que consultar la farmacopea, y seguir su terminología. Intervienen Doña María José Alonso y Doña Dolores Ruiz López, quien cree que hay que tener una labor de divulgación con los médicos.

Tras una pausa para el café interviene Doña María Jesús Lucero para exponer los resultados de estabilidad de formulaciones con tacrolimus, griseofulvina, así como mejoras introducidas en los estudios de enalapril y captopril, que se presentaron el año anterior.

A continuación, el Sr. Diaz Feria presenta a Don José Fariñas Espinosa, quien expone los estudios realizados sobre la hidroclorotiazida, los problemas que se han tenido a la hora de la investigación y cómo se han solucionado.

Doña Beatriz Clares presentó los resultados de sus trabajos sobre hidrocortisona y espirolactona.

Y para finalizar la mañana, Doña Ana Vila García y Doña Dolores Ruiz López presentaron las novedades y precauciones que hay en formulación dermatológica para pacientes pediátricos.

Tras una pausa para la comida, Doña Gema Ramírez Villar y Doña Concha Álvarez del Vayo expusieron las particularidades de la formulación en oncología pediátrica.

Doña Manuela Atienza expuso las novedades que se venían dando en la formulación pediátrica, consecuencia de la atención que se le está dando en estos momentos. A continuación, presentó su nuevo libro, la cuarta edición de Formulación en Farmacia Pediátrica.

Doña Adolfina Ruiz Martínez presentó el libro Formulación Magistral, 100 preguntas más frecuentes, realizado junto a la Dra. Clares Naveros.

Doña Carmen Bau y Doña Dolores Ruiz López presentaron el libro Formulación Pediátrica, del Dr. Callabed, en cuya actualización han intervenido varios farmacéuticos, algunos de ellos presentes en la sala.

Finalmente, Doña María Carvalho presentó el libro brasileño Formulario Médico Farmacéutico de José Antonio de Oliveira Batistuzzo, Masayuki Itaya y Yukiko Eto, cuya traducción al castellano se ha realizado recientemente.

A las 17,40 horas dio comienzo un debate general sobre la jornada. Subieron a la mesa Doña Anna Codina Verdaguer, Don Antonio Fontán Meana, Doña María José Rojas, Doña Dolores Ruiz López y Don José Manuel Manzanares Olivares.

La Sra. Ruiz López hizo una introducción sobre la historia de la formulación magistral y de las novedades introducidas por diversas normas de correcta elaboración, que se plasmaron finalmente en el RD 175/2001. Doña María José Rojas resaltó la importancia de la formulación magistral. Doña Anna Codina se refirió a la necesidad de

calidad en la prescripción, en la elaboración y en la materia prima, y que hay que general confianza en pacientes y médicos.

La Sra. Ruiz López resaltó que la formulación es una opción de futuro, y que lo mismo que la farmacopea fue un consenso entre médicos y farmacéuticos, la formulación debe serlo. Don Fernando Castellano señala que hay un problema con la ignorancia de los médicos sobre el tema. Doña María Ángeles de la Torre señala que no hay asignaturas en las facultades que preparen para la formulación magistral, tanto en farmacia como en medicina.

Don Gonzalo Rico propone que como conclusión se traslade a los Colegios de Farmacéuticos que en las Juntas haya vocales de formulación. La Sra. Ruiz López se compromete a trasladarlo.

Doña María Jesús Lucero interviene para contestar que en la Facultad de Sevilla se imparte una asignatura que permite aprender formulación magistral, hay una asignatura denominada Dermofarmacia y formulación magistral, si bien es optativa.

Don Juan Manuel León pide que se solicite al Consejo de Colegios que en el catálogo no se quiten las monografías de los medicamentos que dejan de fabricarse. El Sr. Fontán contesta que esa petición es coherente con un acuerdo del Grupo de Formulación del Consejo que pide que se permita formular sustancias que han dejado de fabricarse, pero que eso choca con un a nota absurda de la Agencia que indica que la inscripción en el Registro de especialidades es esencial para ser medicamento reconocido en España. Doña María José Alonso pregunta que si un medicamento deja de fabricarse pasa a estar no autorizado. Doña María Teresa Perles pregunta cómo se sabe si se retira por motivos comerciales. El Sr. Fontán indica que si se retira por motivos sanitarios va unido a una alerta e inmovilización. Doña Anna Codina manifiesta que se puede saber el motivo de una retirada.

El Sr. León dice que la Formulación Magistral no es el futuro de la farmacia, pero sí el futuro de algunas farmacias. Y que a los médicos no hay que formarlos, sino resolverles el problema del paciente. Doña Anna Codina señala que falta el contacto médico-farmacéutico, y que ello es más difícil en la farmacia comunitaria. El Sr. León dice que hay errores evidentes que puede corregir el farmacéutico sin necesidad de contactar con el médico. La Dra. Ruiz López indica que a veces la dosis extraterapéutica es querida por el médico. El Sr. Castellano explica que la prescripción errónea debe sustituirse. La Dra. Álvarez del Vayo explica que en el hospital los médicos tienen delegado en la Farmacia Hospitalaria el ajustar la dosis, pero no sabe si la Receta XXI permite ese contacto.

El Sr. Santamaría interviene para señalar que en la formulación el problema es el dinero, que hace falta para investigar y garantizar la estabilidad. Y que para ello hay que contar con los Colegios. Doña Carmen Dávila señala que el médico busca al farmacéutico, pero que para dar una solución con formulación magistral hace falta la existencia de la materia prima y tener asegurada la estabilidad, y que es necesario colaborar con las Facultades de Farmacia para que trabajen de acuerdo con las necesidades de las farmacias, y además hay que buscar el apoyo público y exigirle a la Administración, pues no es presentable un Formulario Nacional como el que hay.

Doña Purificación González de la Puente plantea el tema de utilización de especialidades para formular. El Sr. Fontán explica que está regulado en las leyes de Madrid y Sevilla, aunque con dudas constitucionales, y que en la práctica por casos aislados no plantean problemas, pero si hay muchos casos no dan autorización para el principio activo sino caso por caso. Doña María José Alonso dice que ella utiliza un impreso comunicándolo, se lo sellan, y que entiende que está autorizado por silencio. Doña Carmen Dávila dice que el silencio sería negativo. Doña Josefa Godoy explica que tuvo que utilizar una especialidad para una suspensión en un tratamiento crónico, pidió permiso y se lo dieron para ese paciente. Don Juan Manuel León dice que a él se lo negaron. Doña María Jesús Castillo dice que en Murcia hay la misma legislación que en Madrid, y que hay una Comisión que se reúne mensualmente para estos temas, y en cuanto al uso de la especialidad cree que la Distribución lo evitaría si tuviese envases pequeños. La Dra. Álvarez del Vayo señala que el Real Decreto quiere que se garantice la calidad, pero si el procedimiento no está validado, no hay disponibilidad de la sustancia o seguridad, se tiende a usar la especialidad. La Dra. Atienza añade que para hacer una fórmula magistral sin seguridad o estabilidad es preferible la especialidad: diga lo que diga la normativa, el enfermo debe estar sobre la ley. Doña Anna Codina dice que actualmente los envases de los principios activos se hacen pequeños si se solicitan.

Don Pedro Moreno Puertas señala que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no legisla; no está prohibido usar especialidades: aunque no es deseable, puede solucionar problemas. Señala que José María Alonso presentó un estudio con sentencias judiciales por casos de reformulación, dos a favor y dos en contra; pero que en caso de necesidad hay que hacerlo.

Se plantea el caso en que la prescripción viene con una fotocopia del libro antiguo de la Dra. Atienza, que actuaba con especialidades, y que en esos casos se hace como pide el médico. Doña Carmen Dávila indica que si no se tiene el principio activo en el hospital, hay que poner por delante la salud, y que la fórmula magistral puede ser la última oportunidad del paciente.

El Profesor Fariña explica que con el proceso de Bolonia, se establece la competencia para adquirir conocimientos para la formulación magistral. Las Universidades tienen capital, presupuestos, convenios basados en publicaciones. Pero no hay revistas indexadas en formulación magistral, por lo que para ésta no hay financiación. La calidad exige estabilidad. La Administración no financia temas dudosos. Pero pide a los presentes que no se pare el esfuerzo.

Para finalizar el día, se procedió a entregar el Premio de Formulación Magistral a Doña Ana Isabel Bermúdez Loizaga, quien da las gracias a sus compañeras que la propusieron, a Don Juan Manuel León que la apoyó, a la Junta Directiva de la Asociación y al Colegio de Farmacéuticos de Sevilla que le ha permitido desarrollar esa labor.

Y no teniendo nada más que tratar, se procedió a dar por concluido el Simposium, siendo la dieciocho horas y veinte minutos del mismo día.

PONENCIAS

Un año en la vida de la comisión.

Trabajos y resultados.

José Manuel Manzanares Olivares

Farmacia Santamaría - Granada

SEVILLA – III Symposium

14 de abril 2011

Incorporaciones a la comisión

- **Farmacia Hospitalaria:**
 - Carmen Gallego Fernández - Hospital Carlos Haya de Málaga
 - Carmen Dávila Pousa- Complejo Hospitalario de Pontevedra
 - Carme Cañete Ramírez – Hospital Vall d’Hebron- Barcelona
 - Aurora Fernández Polo – Hospital Vall d’Hebron- Barcelona
- **Farmacia comunitaria:**
 - Isabel Rodríguez Rivas, farmacia Doña Ermita, Mijas Costa, Málaga
- **Universidad:**
 - José Bruno Fariña Espinosa, catedrático de la Univ de La Laguna y su grupo de trabajo
- **Proveedores materia prima:**
 - Carmen Bau, nueva directora técnica de Acofarma

Grupos de trabajo

División de la comisión en 3 grupos:

- Grupo “Sevilla”
- Grupo “Granada”
- Grupo “La Laguna”

Principios activos

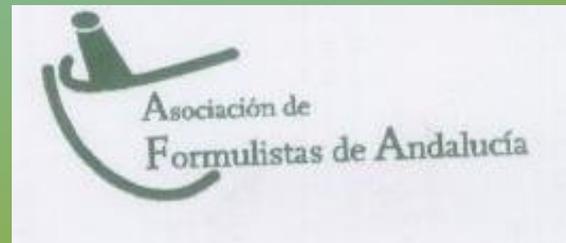
- **PROPRANOLOL Y
CAPTOPRIL**

Dossier completo.

Disponible en ITMI y
AFA.



www.imti.es



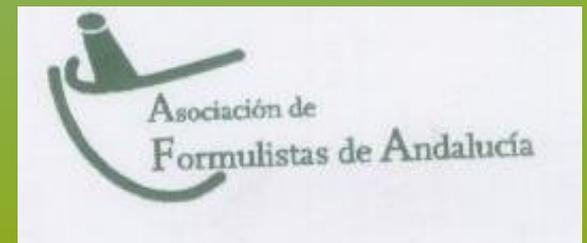
www.formulistasdeandalucia.es

Principios activos

- **RANITIDINA Y FUROSEMIDA**

Dossier “casi” completo. En breve disponible en ITMI y AFA.

**EN PROCESO DE PRESENTACIÓN
ANTE ADMINISTRACIÓN PARA
INCLUSIÓN EN FORMULARIO
NACIONAL**

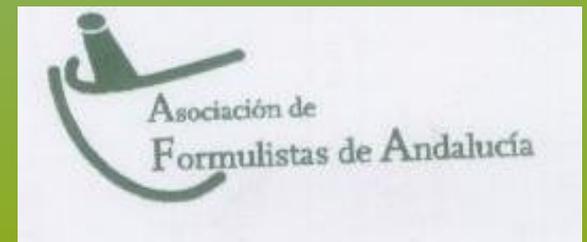


Principios activos

- **ENALAPRIL Y ESPIRONOLACTONA**

Modificaciones en fórmulas originales por problemas con estabildades.

Se elaborarán dossiers completos y se publicarán.



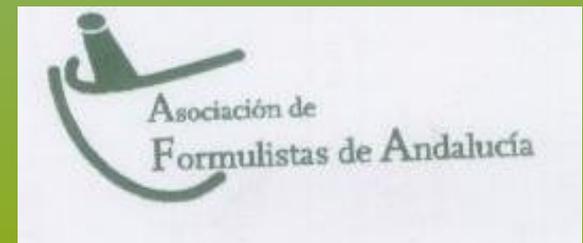
Principios activos – 2º año

- **TACROLIMUS, GRISEOFULVINA, HIDROCLOROTIAZIDA E HIDROCORTISONA**

Datos preliminares se presentarán a continuación.

- **OMEPRAZOL, ISONIAZIDA, GABAPENTINA, AC.URSODEOXICÓLICO Y FENOBARBITAL**

En estudio, los datos se presentarán durante el año.



Agradecimiento a hospitales

- Materno Infantil de Canarias
- Carlos Haya
- Miguel Servet
- Reina Sofía
- San Joan de Deu
- Materno Infantil de Badajoz
- Virgen del Rocío
- Juan Ramón Jiménez
- Clínico de Valencia
- Vallecilla
- La Fe
- Son Dureta
- Niño Jesús
- Vall d'Hebron
- Gregorio Marañón

Difusión

**Presentes en la 2^a
Conferencia de la EuPFI,
con dos posters:**

- **Ranitidine, Spironolactone and Furosemide Paediatric Extemporaneous Formulations: Preparation and Stability Study from Spanish Unified Perspective**
- **Stability of Captopril And Propranolol Hydrochloride Extemporaneous Paediatric Formulations**

**Defendidos por Nora Provenza, UGR y
Juan Antonio Priego, AFA**

EuPFI

Updated Programme

Formulating better medicines for children
Meeting the needs of the children



21st to 22nd September 2010
Berlin, Germany

**2nd Conference of the
European Paediatric Formulation Initiative** **EuPFI**

A conference organised by
the International Association for Pharmaceutical Technology

Difusión

Premio Mejores Iniciativas del Año en Investigación, Farmacología y Productos, por el proyecto “Unificación de Criterios en Farmacia Pediátrica”, otorgado por el diario *Correo Farmacéutico* y recogido en Madrid el 14 de Marzo



Próximos eventos



Presentación oral:

“Unificación de criterios para la elaboración de formulas magistrales pediátricas”

En el 60^a Congreso de la Asociación Española de Pediatría el 16 de junio de 2011 en Valladolid.

En proyecto

56 Congreso Nacional SEFH SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
FARMACIA
HOSPITALARIA
+ ENCUENTRO IBEROAMERICANO DE FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL

PALACIO DE CONGRESOS
SANTIAGO DE COMPOSTELA
18/21 OCTUBRE 2011

EuPFI

Formulating better medicines for children
Meeting the needs of the children



21st to 22nd September 2011
Strasbourg, France

Course No. 6386

3rd conference of the
European Paediatric Formulation Initiative **EuPFI**

**MUCHAS GRACIAS
POR SU
ATENCIÓN**

José Manuel Manzanares Olivares

jmmanzanares@farmaciasantamaria.com



A propósito de un caso: Solución de Joulie

Carmen Gallego Fernández
Isabel Rodríguez Rivas

Solución de Joulie

- Solución oral de fosfatos.
- Contiene 30,4 mg P/ml; pH-4,9; 1.725 mOsm/l
- Descrita en:
 - Martindale Extra Pharmacopoeia 28th pág. 642.
 - Compounding Today fórmula nº 1112
 - International Journal of Pharmaceutical Compounding 2005; 9 (4): 315
- Tratamiento del raquitismo



6.7 g had been given inadvertently.—G. Ayala *et al.* (letter), *Ann. intern. Med.*, 1975, 83, 520.

There was experimental and circumstantial evidence that hyperphosphataemia might damage renal function in the uraemic state.—*Lancet*, 1978, 1, 753.

Uses. Sodium phosphate is poorly absorbed from the gastro-intestinal tract and retains water in the lumen of the intestine. When taken by mouth in dilute solution it acts as a saline purgative and produces a watery evacuation of the bowel. It also has a mild diuretic action and renders the urine less acid. Doses are reported to range from 2 to 16 g.

Sodium phosphate, usually in conjunction with other phosphates to give solutions with an approximately neutral reaction, is administered by mouth and by intravenous infusion in the treatment of calcium and phosphorus metabolic disorders. The incautious use of phosphate infusions has been associated with dangerous hypocalcaemia, particularly in initially hypercalcaemic patients.

The absorption, metabolism, and excretion of phosphorus—J. T. Irving, *Calcium and Phosphorus Metabolism*, London, Academic Press, 1973.

Estimated acceptable total daily dietary phosphorus load: up to 70 mg per kg body-weight, attention being given to the reverse relationship with calcium intake.—Seventeenth Report of the FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, *Tech. Rep. Ser. Wild Hlth Org. No. 539*, 1974.

For background toxicological information, see *Fd Add. Ser. Wild Hlth Org. No. 5*, 1974.

Dental caries. For reviews of the role of phosphates in the prevention of dental caries, see J. Beveridge *et al.*, *Med. J. Aust.*, 1967, 2, 54; *Lancet*, 1968, 1, 1187; J. Beveridge *et al.*, *Med. J. Aust.*, 1968, 1, 120 (particular reference to the use of sugar phosphates); B. M. Smythe, *Australas. J. Pharm.*, 1971, 52, 248.

Effect on urine pH. Sodium phosphate 1 g four-hourly was less effective than potassium citrate 2 g four- to six-hourly in rendering alkaline the urine of renal patients and took longer to act.—J. M. Beazley, *Br. J. Clin. Pharm.*, 1972, 3, 10.

Hypercalcaemia. In 20 patients with multiple myeloma, lymphoma, and thyroidism, sodium phosphate was administered either as dipotassium salt or by 8 hours of 1 litre of a sodium phosphate 1.15% solution. In 15 patients, phosphate irrigation of the serum calcium was used. R. S. Goldsmith and S. J. Goldsmith, *Br. J. Clin. Pharm.*, 1966, 27, 1. Only one-hourly administration of sodium phosphate was recommended when the remainder should not be given. Response had been determined in 15 patients.—R. S. Goldsmith *ibid.*, 284.

Of 13 patients with hypercalcaemia who were given phosphate irrigation, normal serum-calcium levels were achieved in 10. Improvement was evident in 10. Urea was usually unchanged. Phosphate irrigation with anhydrous sodium phosphate 1 g, orange syrup 1 g, and water 100 ml daily was used. The daily dose was 180 ml of 0.081N sodium phosphate (0.019M per litre was given) plus 1 g of elemental phosphorus. If an intravenous infusion of sodium phosphate 0.081N (0.019M per litre) was given, it was equivalent to about 1 g of elemental phosphorus.—N. Thalassinou, *Br. J. Clin. Pharm.*, 1968, 4, 14.

A study in 32 patients at 59 occasions, an infusion of sodium phosphate buffered to pH 7.4 indicated that hypercalcaemia were more sensitive to phosphate, as were patients with osteoporosis, chronic renal failure, and chronic disease. Phosphate treatment was effective in 28 cases of hypercalcaemia and 28 cases of osteomalacia. Oral phosphate is preferable for most cases of hypercalcaemia.—T. C. B. See also Amphoteric Lotion, p.632.

Stamp, Clin. Sci., 1971, 40, 55.

Comment on the management of severe hypercalcaemia, including the role of phosphates. The risks of treatment with phosphates are less when they are given by mouth rather than intravenously, but there may be little choice in the desperately ill patient who is vomiting or in coma. In these circumstances 50 mmol of a neutral solution should be infused over 6 to 8 hours, and only one dose should be given in any 24 hours. The serum-calcium concentration may begin to fall within minutes, but the reduction continues for several hours after the end of the infusion.—*Br. med. J.*, 1980, 280, 204.

Hypophosphataemia. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphataemia.—J. P. Knöchel, *Archs intern. Med.*, 1977, 137, 203.

A discussion of renal hypophosphataemia.—*Lancet*, 1978, 2, 878.

The treatment of severe hypophosphataemia.—R. D. Lentz *et al.*, *Ann. intern. Med.*, 1978, 89, 941. See also *Lancet*, 1981, 2, 734.

For the use of sodium phosphate in the assessment of the response to treatment with ergocalciferol in patients with hypophosphataemia, see p.1659.

Osteoporosis. Experience in 5 patients suggested that long-term infusion treatment with phosphate and calcium alternately might produce lasting relief in osteoporosis.—M. M. Popovtzer *et al.*, *Am. J. Med.*, 1976, 61, 478.

In 14 patients with dialysis-induced osteomalacia without hypophosphataemia the use of phosphate-enriched dialysis fluid for 6 months, with alfacalcidol, did not reduce the osteomalacia.—T. G. Feest *et al.*, *Br. med. J.*, 1978, 1, 18.

Renal calculi. A solution of phosphates with a neutral reaction (Neutra-Phos) was recommended, in a dosage providing 1.5 to 2 g of elemental phosphorus daily in 4 divided doses, for the treatment of renal lithiasis. Diarrhoea often occurred in the first 2 weeks of therapy. A stone could be passed during the first few months, probably as a result of loosening or dissolution of the stone.—L. H. Smith, *J. Am. med. Ass.*, 1966, 195, 708.

For some other preparations containing sodium phosphate, see under Sodium Acid Phosphate.

Proprietary Preparations

Phosphates Solution (Boots, UK) intravenous infusion containing sodium and potassium acid phosphate 0.25 litre 162 mmol of sodium, 19 mmol of potassium, and 100 mmol of phosphate.

Other Proprietary Names

Mikroplex Phosphor (Ger.).

1197-v

Anhydrous Sodium Phosphate (1959). Exsiccated Sodium Phosphate. Disodium phosphate. $\text{Na}_2\text{HPO}_4 = 142.0$.

CAS — 7558-79-4 (anhydrous)

Pharmacopoeias. In *Arg. Ind.*, *Sp.* includes Dried Sodium Phosphate, 1 on drying not more than 5%.

A white odourless hygroscopic powder with a saline taste. Soluble 1 in 12 of insoluble in alcohol. A 2% solution has a pH of 9 to 9.2. A 1.75% solution is iso-osmotic with serum. It contains approximately 14.1 mmol (14.1 mg) and 7 mmol (about 14 mEq) of phosphate per gram. It contains 218.1 mg of phosphorus per gram of phosphate.

Anhydrous sodium phosphate has uses of sodium phosphate and doses of 2 to 4 g. It is used for the preparation of granules and powders.

Preparations

the hazards of intravenous phosphates see under Sodium Phosphate (above).

Preparations

Buffer Solutions. For formulas of phosphate buffers from pH 4.5 to 8.5, see G.E. Schumacher, *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1966, 23, 628.

Phosphate Mixture. Joulie's Solution. Sodium phosphate 13.6 g, 85% phosphoric acid 5.88 g, water to 100 ml. The solution has a pH of 4.9, contains 1725 milliosmoles per litre, and provides 30.4 mg of inorganic phosphorus per ml. *Dose.* 15 ml every 4 hours, 5 times daily.—F.H. Glorieux *et al.*, *New Engl. J. Med.*, 1972, 287, 481.

Sodium Phosphate Irrigation. Buffered Phosphate Irrigation (Ophthalmic). Sodium phosphate 18 g, monobasic potassium phosphate 7 g, and water 85 ml. An antidote to both acids and alkalis in the treatment of splashes of corrosive liquids in the eye.—L.G. Morgan, *Br. med. J.*, 1961, 2, 466. The solution could be sterilised by auto-

absorbed than the citrates. The

¿Cuándo se requiere aportes suplementarios de fosfatos en la edad pediátrica?

- Hipofosfatemias
- Gran prematuro / Osteopenia del prematuro
- Raquitismo
- Tubulopatías renales

¿Cuál es la dosis oral?

- Neonatos:
1 mmol/Kg/día en 1-2 dosis , o como suplemento de la leche materna
- Niños 1 mes-18 años:
2-3 mmol/Kg/día en 2-4 dosis (máx. 97 mmol)/día

Gran prematuro

Precisa aportes suplementarios de vitaminas y/o minerales:

1. Absorbe el 65% del Ca y P ingerido
2. Necesidades diarias :180 mg/Kg/día de Ca y 90 mg/Kg/día de P

	Ca (mg/100 ml)	P (mg/100 ml)
Leche materna	30	15
Leche prematuros	100	50
Fortificadores LM	90	45

Alta: Ingesta de 200ml/Kg/día, **NO** suplemento

Raquitismo/Osteopenia/no ingesta, **SI** suplemento

Osteopenia del prematuro

- Enfermedad ósea metabólica producida por desmineralización de los huesos de prematuro en las primeras semanas neonatales
- Bioquímica: hipofosfatemia, hipofosfaturia, calcemia normal o baja, hipercalciuria y elevación de fosfatasa alcalina.
- Radiología: signos de raquitismo y fracturas
- Incidencia: 30% < 1500 g; 50% < 1000 g, sin profilaxis.
- Tratamiento:
 - Dieta: Fórmula prematuros: relación Ca/P 2/1 o Fortificador leche materna
 - No dieta adecuada, suplemento al menos 30 días:
 - Gluconato de cálcico
 - Fosfato sódico dibásico
 - Vitamina D

Raquitismo

- Fracaso de la mineralización de la matriz ósea del hueso en crecimiento
- Causas:
 - Deficiencia de vitamina D
 - Dieta y exposición solar deficiente
 - Trastornos metabólicos
 - Resistencia tisular a vitamina D
 - Problemas renales:
 - Raquitismo resistente a vitamina D
 - Acidosis tubular renal
 - Insuficiencia renal crónica
 - Diálisis renal a largo plazo
 - Malabsorción intestinal, enfermedades hepáticas y pancreáticas
 - Neoplasias
 - Medicamentos: antiepilépticos, acetazolamida..
 - Intoxicación: Aluminio, Plomo...

Tubulopatías renales

Alteraciones clínicas con disfunción tubular específica con afectación o no de la función glomerular.

- Simples o Complejas según el grado de afectación del transporte tubular
- Primarias (hereditaria) y Secundaria (enfermedades, medicamentos o tóxicos)

Tubulopatías Hereditarias que cursan con hipofosfatemias:

- Síndrome de Fanconi
- Enfermedad de Dent (Raquitismo Hipofosfatémico familiar, recesivo, ligado al sexo)

Enfermedad de Dent

- Carencia de fosfatos en el hueso, a consecuencia de una fuga renal de fosfatos .La hipofosfatemia suele estar presente a partir del primer trimestre de vida.
- Tratamiento más aceptado: Administración de calcitriol y fosfatos por vía oral
 - Fosfatos:
70-100 mg/kg/día y en al menos 5 tomas.
 - 1,25 dihidroxivitamina D3 :
Niños menores de 3 años: 20-50 ng/kg/día , en una o dos tomas
Niños mayores de 3 años: 5-30 ng/kg/día , en una sola dosis.
- El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible, mejorando claramente el raquitismo y la osteomalacia en los enfermos.

¿De qué disponemos?

■ Phosphate-Sandoz® (ME), comp efervescentes:

Fosfato sódico anhidro 1,936 g (Fósforo 500 mg = 16,1 mmol Fosfatos)

Bicarbonato sódico 350 mg (Sodio 468,8 mg = 20,4 mmol)

Bicarbonato potásico 315 mg (Potasio 123 mg = 3,1 mmol)

Indicaciones (FT):

- 
- Hipercalcemia asociada a hiperparatiroidismo y otras neoplasias
 - Hipofosfatemia asociada a vit. D en raquitismo y osteomalacia

■ Formulaciones extemporáneas (FM)

Formulaciones extemporáneas (FM)

Fósforo solución para prematuros (Atienza M. 2001)

Fosfato monopotásico 1 M amp	66 ml	}	10 mg P/ml
Fosfato monosódico 1 M amp	66 ml		0,15 mEq K/ml
Agua destilada	268 ml		0,15 mEq Na/ml

Fósforo solución para prematuros (Atienza M. 2005)

Fosfato monopotásico anhidro	2.3 g	}	10 mg P/ml
Fosfato monosódico anhidro	2 g		0,16 mEq K/ml
Agua destilada csp	100 ml		0,16 mEq Na/ml

Formulaciones extemporáneas (FM)

Solutio acidi phosphorici / Solutio Joulie

Formulario Nacional DIEFA (1979)

Acidum phosphoricum concentratum.....3,4 g

Dinatri phosphas.....6,0 g

Aqua ad.....100,0 ml

Una cucharada de postre contiene 0,34 g de ácido fosfórico

Formulaciones extemporáneas (FM)

Joulie's Solution

International Journal of Pharmaceutical Compounding
Vol 9 N° 4 July/August 2005

For 100 ml:

Dibasic sodium phosphate, heptahydrate.....	13,6 g
Phosphoric acid.....	3,5 ml
Methylparaben.....	100 mg
Propylparaben.....	50 mg
Purified water.....	qs..... 100 ml

Joulié's Solution

Rx

For 100 mL.

Dibasic sodium phosphate, heptahydrate	13.6 g
Phosphoric acid	3.5 mL
Methylparaben	100 mg
Propylparaben	50 mg
Purified water	qs 100 mL

LABELING

Keep out of reach of children. Use only as directed.

STABILITY

A beyond-use date of up to 6 months should be appropriate for this preparation.¹

USE

Joulié's Solution has been used in the treatment of rickets.

QUALITY CONTROL

Quality-control assessment can include weight/volume, pH, specific gravity, active drug assay, color, clarity, physical observation, and physical stability (discoloration, foreign materials, gas formation, mold growth).²

DISCUSSION

Dibasic sodium phosphate is available in an anhydrous form (Na_2HPO_4 , MW 141.96), dihydrate ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, MW 177.98), heptahydrate ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MW 268.03), and as a dodecahydrate ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, MW 358.08). It is used as a buffering agent and as a sequestering agent. The anhydrous form is available as a white powder; dihydrate as white or almost white, odorless crystals; heptahydrate as colorless crystals or a white, granular, or caked salt; and dodecahydrate as colorless or transparent crystals. The anhydrous form is hygroscopic, and the hydrated forms are efflorescent, especially the dodecahydrate. The typical pH for a 1% aqueous solution of the anhydrous form is about 9.1; it has two pK_a values, 2.15 and 7.20. It is very soluble in water (anhydrous, 1 in 8; heptahydrate, 1 in 4; dodecahydrate, 1 in 3), but practically insoluble in ethanol.³

70 mL of peanut oil, or 3.9 mL of propylene glycol.⁴

REFERENCES

1. US Pharmacopeial Convention, Inc. *United States Pharmacopeia 27-National Formulary 22*. Rockville, MD: US Pharmacopeial Convention, Inc.; 2003: 2345–2349, 2905, 3050.
2. Allen LV Jr. Standard operating procedure for performing physical quality assessment of oral and topical liquids. *LPC* 1999; 3(2): 146–147.
3. Kearney AS. Sodium phosphate, dibasic. In: Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ, eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 4th ed. Washington, DC: American Pharmaceutical Association; 2003: 574–576.
4. Chambliss WG. Phosphoric acid. In: Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ, eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 4th ed. Washington, DC: American Pharmaceutical Association; 2003: 442–443.
5. Rieger MM. Methylparaben. In: Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ, eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 4th ed. Washington, DC: American Pharmaceutical Association; 2003: 390–394.
6. Rieger MM. Propylparaben. In: Kibbe AH, ed. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 3rd ed. Washington, DC: American Pharmaceutical Association; 2000: 450–453.

Formulaciones extemporáneas (FM)

Joulie's Solution

CompoundingToday.com (*Fórmula number: 1112*)

For 100 ml:

Sodium Phosphate, Dibasic Dihydrate Heptahydrate.....	13,6 g
Phosphoric Acid.....	3,5 ml
Methylparaben.....	100 mg
Propylparaben.....	50 mg
Water, Purified USP.....	qs..... 100 ml



FORMULA NUMBER: 1112

FORMULA NAME: Dibasic Sodium Phosphate Oral Solution, Preserved

DOSAGE FORM: Solution

FORMULA (Rx):

Ingredients		For: 100 mL Lot#	RPh Initials
Sodium Phosphate, Dibasic Dihydrate	Heptahydrate	13.6 g _____	_____
Phosphoric Acid		3.5 g _____	_____
Methylparaben		100 mg _____	_____
Propylparaben		50 mg _____	_____
Water, Purified USP	qs	100 mL _____	_____

SYNONYMS:

Joulie's Solution

4. When cool, add the dibasic sodium phosphate heptahydrate and mix well.
5. Slowly add the phosphoric acid while stirring and mix well.
6. Add sufficient purified water to volume and mix well.
7. Package and label.

Descripción del caso

Niño de 4 años, diagnosticado de enfermedad de Dent, en tratamiento con:

- Vitamina D3: 15 gotas/día.
- Uralyt-Urato: 1 /día.
- Solución de Joulie: 7 ml/6 horas.

A los 4 días acude a la farmacia comunitaria porque refiere picor con la fórmula elaborada y dispensada.

Descripción del caso

Para encontrar las causas de este cambio, se recaba información sobre el origen de las anteriores fórmulas elaboradas, así como los PNTs usados en la provincia de Málaga, consiguiendo una representación de:

- Farmacia comunitaria.
- Farmacia hospitalaria.
- Laboratorio COF.

Además, la madre proporciona la solución anteriormente suministrada al niño, etiquetada:

Sodio fosfato dibásico anhidro	13.6%
Fosfórico ácido 85 %	5,85%
Agua destilada csp	250 ml

Se inicia una ronda de e-mails entre los integrantes del grupo, con el fin de valorar las diferencias entre los PNTs encontrados.

Formulaciones extemporáneas (FM). Solución de Joulie

	Compounding Today	I J Pharm Compounding
Sodio Fosfato dibásico	2 H ₂ O/7H ₂ O 13,6 g	7 H ₂ O 13,6 g
Acido fosfórico	3,5 g	3,5 ml
Metilparaben	100 mg	100 mg
Propilparaben	50 mg	50 mg
Agua purificada csp	100 ml	100 ml

Sodio Fosfato dibásico	12 H ₂ O 13,6 g	anhidro 13,6 g
Acido fosfórico 85%	5,88 g	5,88 g
Agua purificada csp	100 ml	100 ml

Aporte de fósforo

	mg P/ml	mg P/ml Total	mg P/ml Total
Na₂ HPO₄ Anhidro (Pm 141,96) 13,6 g	29,69	48,29	<u>45,50</u>
Na₂ HPO₄ 7 H₂O (Pm 268,03) 13,6 g	15,72	34,32	31,53
Na₂ HPO₄ 12 H₂O (Pm 358,08) 13,6 g	11,77	30,37	<u>27,58</u>
H₃PO₄ 5,88 g (6,92 g de 85 %)	18,6		
H₃ PO₄ 85% , 5,88g	15,81		

Objetivo: 30,4 mg P/ml

Aporte de fósforo y pH obtenido

	mg P/ml	mg P/ml Total pH	mg P/ml Total pH
Na₂ HPO₄ Anhidro (Pm 141,96) 13,6 g	29,69	48,29	<u>45,50</u> 5,5-5,7
Na₂ HPO₄ 7 H₂O (Pm 268,03) 13,6 g	15,72	34,32	<u>31,53</u> 3,5-4
Na₂ HPO₄ 12 H₂O (Pm 358,08) 13,6 g	11,77	<u>30,37</u> 2,3-2,5	<u>27,58</u> 2,5-2,7
H₃PO₄ 5,88 g (6,92 g de 85 %)	18,6		
H₃ PO₄ 85% , 5,88g	15,81		

Objetivo: 30,4 mg P/ml

Equivalencia según grado de hidratación

	Na ₂ HPO ₄ Anhidro (Pm 141,96)	Na ₂ HPO ₄ 7 H ₂ O (Pm 268,03)	Na ₂ HPO ₄ 12 H ₂ O (Pm 358,08)	H ₃ PO ₄ 85 %	mg P/ml	pH
Gramos	7,2	13,6	18,2	5,88	31,53	4
En 100 ml	6,7	12,7	16,9	5,88	30,40	3,2

Objetivo: 30,4 mg P/ml

PNT seleccionado

Solución de Joulie

■ Sodio fosfato dibásico 7 H₂O.....13,6 g

Equivalencia { Anhidro → 7,2 g
12 H₂O → 18,2 g

■ Ácido fosfórico 85%.....5,88 g

■ Agua purificada.....csp.....100 ml

Contiene aproximadamente 1mmol P/ml y pH 4

Resolución del caso

- Determinar la fórmula con un aporte correcto de fósforo: 1 mmol/ml.
- Adaptación de la fórmula al niño:
 - Edad: 4 años.
 - Dosis: 7 ml/4 veces al día.
 - pH fórmulas anteriores: 5,5-5,7

Sodio fosfato dibásico 12 H₂O.....18,5 g

Ácido fosfórico 85%.....5,5 g

Agua purificada.....csp.....100 ml

Contiene 30,9 mg P/ml y pH 4,7 → El niño acepta el sabor

- Comunicación con el pediatra.

Conclusiones

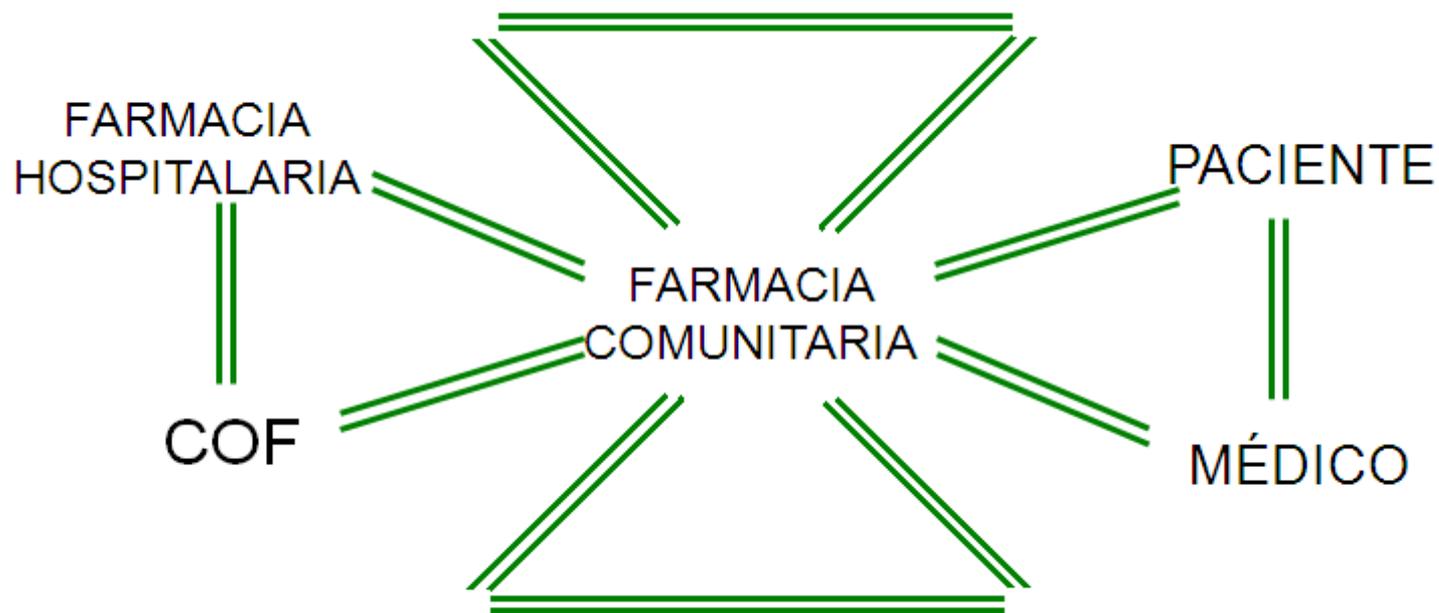
La unificación de criterios en formulación pediátrica, nos permite corregir diferencias entre distintos PNTs.

Estas diferencias pueden dar lugar a :

- Cambios de pH
- Modificaciones en las características organolépticas de la fórmula elaborada.
- Cambios en la dosificación.

Conclusiones

El caso expuesto es un ejemplo más de la importancia de la comunicación entre:



GRACIAS POR SU ATENCIÓN



III SYMPOSIUM
RAFAEL ALVAREZ COLUNGA

FORMULACIÓN PEDIÁTRICA
UNIFICACIÓN DE CRITERIOS

FORMULACIONES ESTABLES Y
NUEVOS CAMPOS

SEVILLA - JUEVES 14 DE ABRIL DE 2011

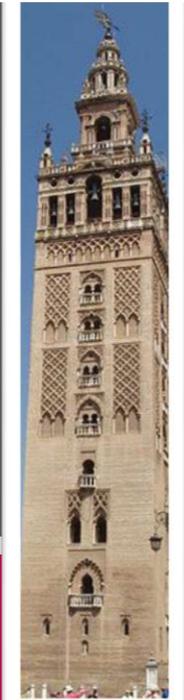


**DESARROLLO DE UNA
FORMULACIÓN
PEDIÁTRICA CON
TACROLIMUS
MEJORAS EN LAS
FORMULACIONES DE
CAPTOPRIL Y ENALAPRIL
MALEATO**

Facultad de Farmacia
Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica

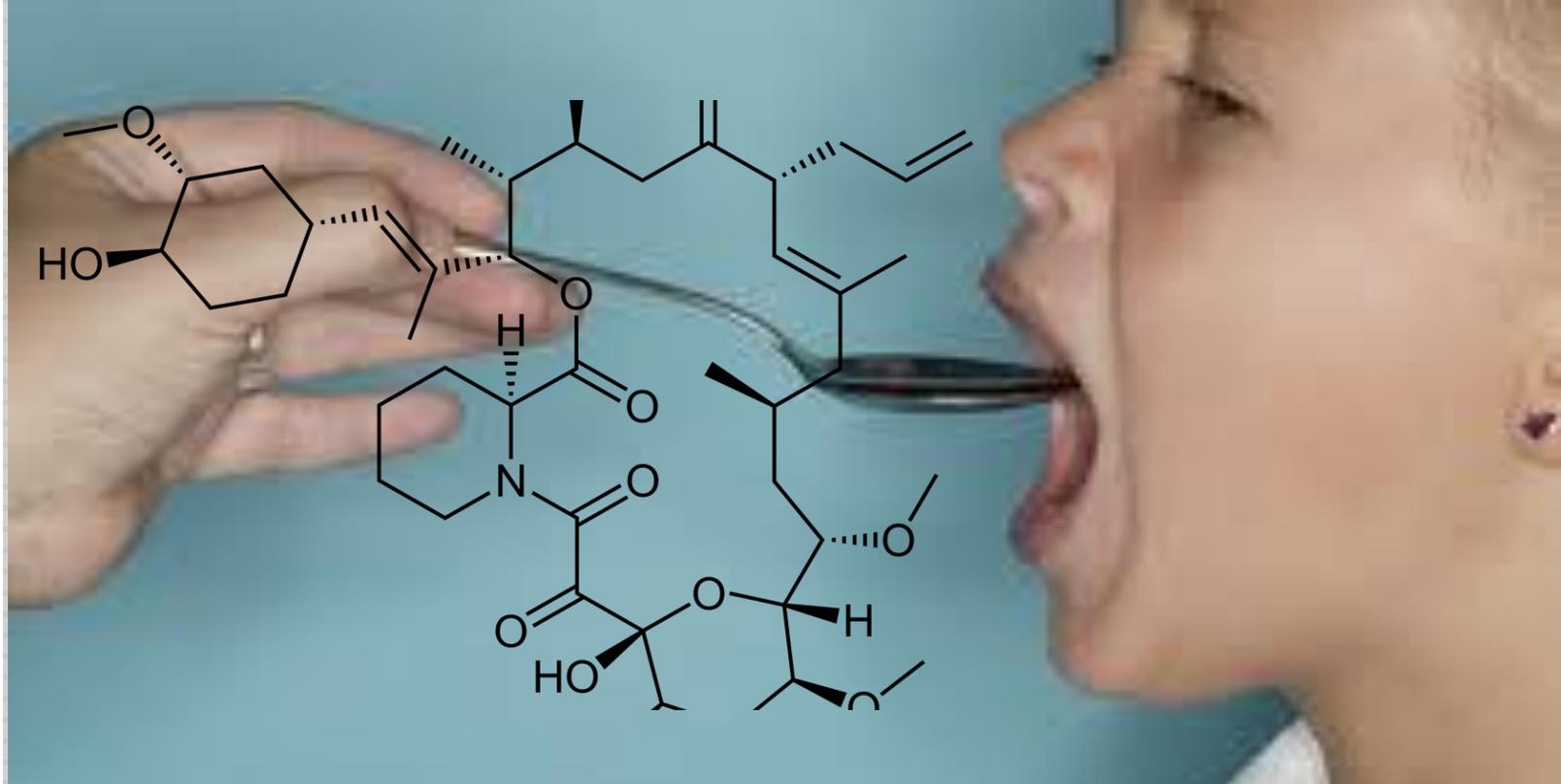


Grupo Sevilla



Dra. Concepción Álvarez del Vayo
Dra. M^a Dolores Ruiz
Lda. Ana Vila
Lda. M^a José Rojas
Dr. Antonio Bamio / Dra. Carmen Bau
Dra. Marta Casas
Dra. María Jesús Lucero

Facultad de Farmacia
Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica



Desarrollo de una formulación pediátrica de tacrolimus

Becaria: Dra. Marta Casas Delgado
Profa. Dra. María Jesús Lucero Muñoz

Introducción

Material y
métodos

Resultados y
discusión

Conclusiones

- **Tacrolimus:**
 - Macrólido inmunosupresor
 - Altamente lipófilo, insoluble en agua pero soluble en disolventes orgánicos
- **Formas farmacéuticas:**
 - **i.v.:**
 - 5 mg/ml (alcohol y tensoactivo + solución salina)
 - **Oral:**
 - Cápsulas: 1 y 5 mg (hidroxipropilmetilcelulosa)
 - **Tópica:**
 - Ungüento (pomada): 0.03 y 0.1%
(aceite mineral, parafina, propilencarbonato, petrolato y cera blanca)

Introducción

Material y
métodos

Resultados y
discusión

Conclusiones

JARABE SUSPENSIÓN (1 mg/ml)

- Tacrolimus 500 mg
- Carboximetilcelulosa al 1% ... 250 ml
- Jarabe simple c.s.p. 500 ml

Frasco de cristal topacio con tapón de rosca

Introducción

Material y
métodos

Resultados y
discusión

Conclusiones

- Elaboración del jarabe:
 - Productos:
 - Tacrolimus
 - (Acofarma, Barcelona)
 - Carboximetilcelulosa
 - (Acofarma, Barcelona)
 - Jarabe simple
 - (Guinama, Alboraya)
 - Determinación de características organolépticas



Introducción

Material y métodos

Resultados y discusión

Conclusiones

□ Estudio de estabilidad: ICH Q1AR(2)

□ Condiciones de almacenamiento

■ Cámaras climáticas

Temperatura	Humedad relativa
$5 \pm 3^{\circ}\text{C}$	
$25 \pm 2^{\circ}\text{C}$	$60 \pm 5\%$
$40 \pm 2^{\circ}\text{C}$	$75 \pm 5\%$

■ Tiempo de muestreo:

- 24 h, 15, 30, 50, 90 días

■ Caducidad

- 95 % declarado



Introducción

Material y
métodos

Resultados y
discusión

Conclusiones

- Estudio de estabilidad: ICH Q1AR(2)
 - Determinación de pH:
 - pHmetro Crison



Introducción

Material y
métodos

Resultados y
discusión

Conclusiones

□ Estudio de estabilidad: ICH Q1AR(2)

□ Determinación de viscosidad:

- Reómetro AR2000 (TA Instrument)
- Temperatura a 15°C
- Geometría plana de 60 mm \varnothing



Introducción

Material y
métodos

Resultados y
discusión

Conclusiones

□ Estudio de estabilidad: ICH Q1AR(2)

□ Determinación de contenido de fármaco:

■ HPLC-masas:

- **QTRAP:** Espectrómetro de masas híbrido de triple cuadrupolo-trampa lineal de iones (QqQLIT).
 - Ionización Química a presión atmosférica (APCI)

■ HPLC Perkin Elmer Series 200



- Estudio de estabilidad: ICH Q1AR(2)
 - **Determinación de contenido de fármaco:**
 - Modo de ionización positivo
 - Columna de 2.1x150 mm C18 Zorbax-AQ
 - Eluyentes:
 - Agua y 0.1% ácido fórmico
 - Metanol y 0.1% ácido fórmico
 - Velocidad de flujo: 250 μ l/min
 - Curva de calibración:
 - 50, 100, 150, 200, 400 y 500 ng/ml
 - Quality control:
 - 60 y 300 ng/ml

Introducción

Material y métodos

Resultados y discusión

Conclusiones

Tiempo	Temperatura	Características organolépticas
24 h	ambiente	Suspensión blanquecina
15 días	5°C	Suspensión blanquecina
	25°C y 60% HR	
	40°C y 75% HR	
30 días	5°C	Suspensión blanquecina
	25°C y 60% HR	
	40°C y 75% HR	
50 días	5°C	Suspensión blanquecina
	25°C y 60% HR	
	40°C y 75% HR	

Introducción

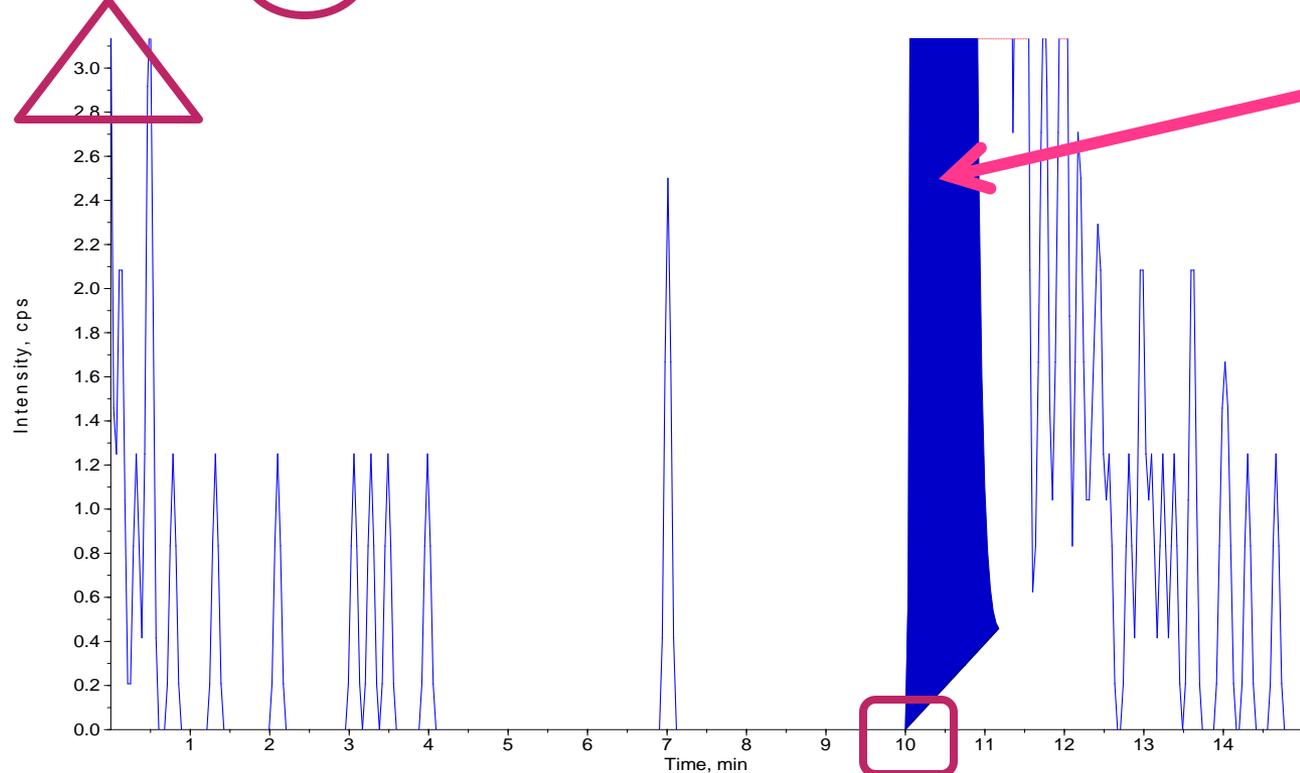
Material y métodos

Resultados y discusión

Conclusiones

Estudio de estabilidad: ICH Q1AR(2)

Tacrolimus Tiempo 0 cil 1:4000 - Tacrolimus.H2O (Unknown) 826.3/616.1 amu - 110328-MS-A028.wiff
Area: 4.95e+004 counts Height: 4.1e+003 cps RT: 10.4 min

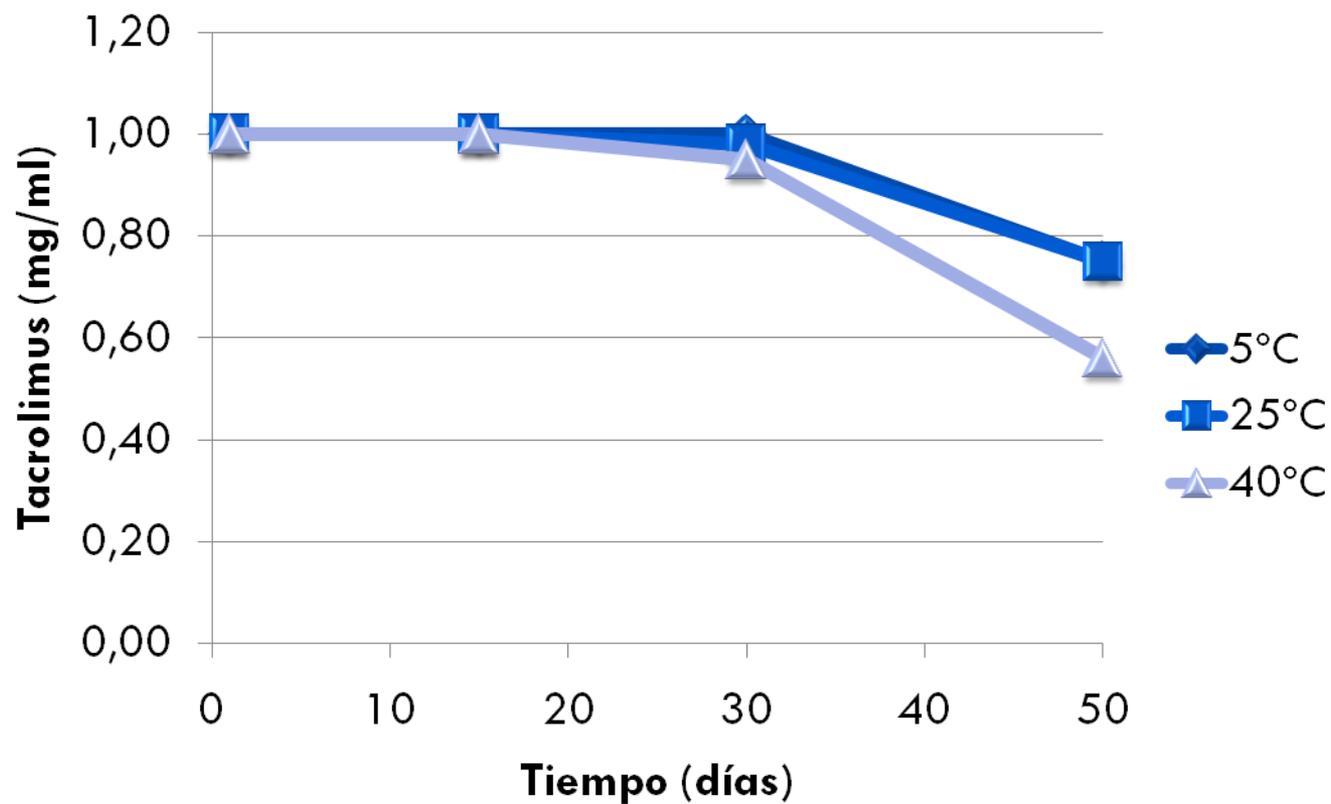


Introducción

Material y
métodos

Resultados y
discusión

Conclusiones



Introducción

Material y
métodos

Resultados y
discusión

Conclusiones

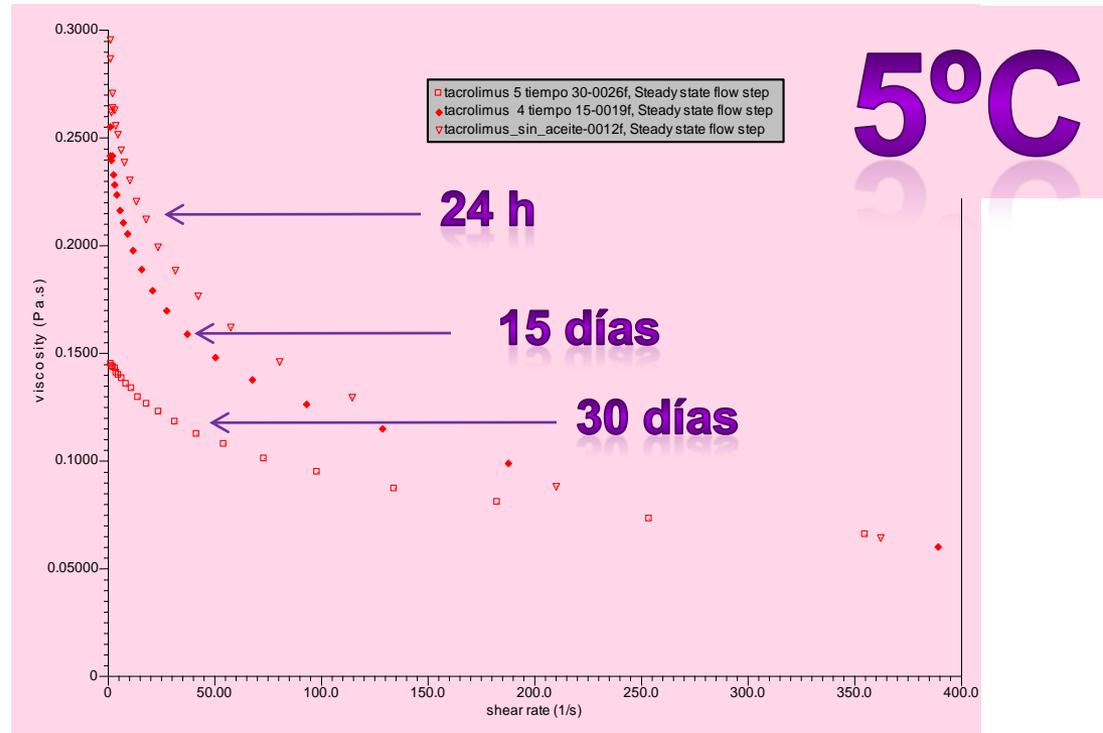
Tiempo	Temperatura	pH
24 h	ambiente	8.37
	5°C	8.19
15 días	25°C y 60% HR	8.19
	40°C y 75% HR	8.16
	5°C	7.33
30 días	25°C y 60% HR	7.05
	40°C y 75% HR	7.51
	5°C	8.13
50 días	25°C y 60% HR	7.41
	40°C y 75% HR	7.73

Introducción

Material y
métodos

Resultados y
discusión

Conclusiones



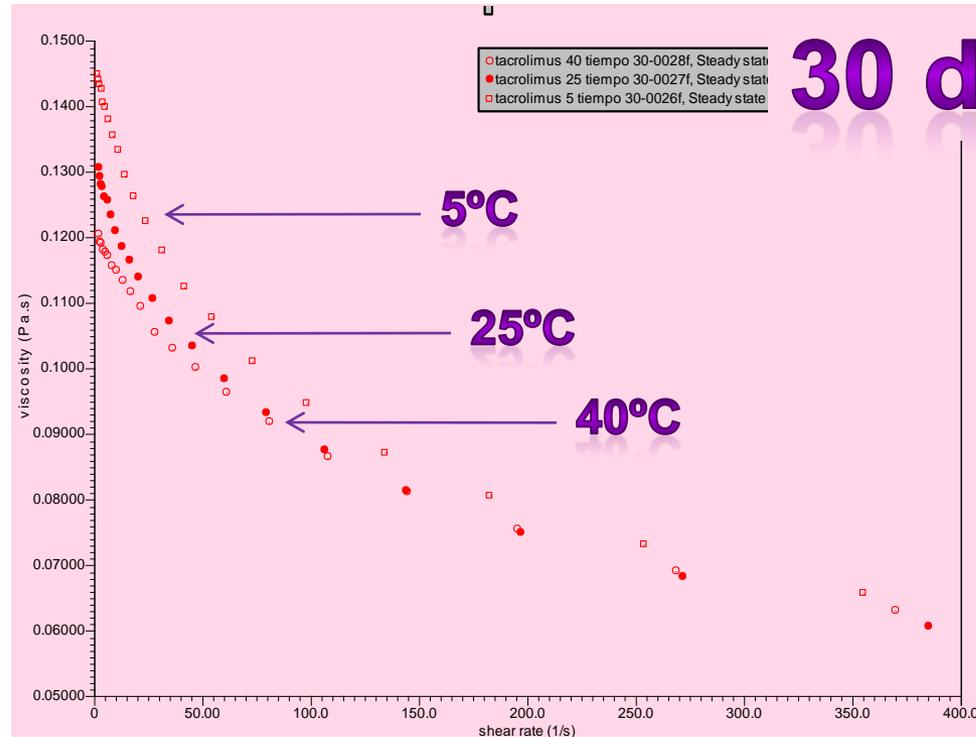
**FLUIDO NO NEWTONIANO
FLUJO PSEUDOPLÁSTICO**

Introducción

Material y métodos

Resultados y discusión

Conclusiones



**FLUIDO NO NEWTONIANO
FLUJO PSEUDOPLÁSTICO**

Introducción

Material y
métodos

Resultados y
discusión

Conclusiones

Tiempo	Temperatura	Viscosidad (Pa) (15°C)
24 h	ambiente	230.5 mPa.s (10.19 s ⁻¹)
15 días	5°C	205.2 mPa.s (9.09 s ⁻¹)
	25°C y 60% HR	234.3 mPa.s (10.03 s ⁻¹)
	40°C y 75% HR	219.3 mPa.s (10.71 s ⁻¹)
30 días	5°C	133.4 mPa.s (11.09 s ⁻¹)
	25°C y 60% HR	121.0 mPa.s (9.71 s ⁻¹)
	40°C y 75% HR	114.9 mPa.s (10.21 s ⁻¹)

Introducción

Material y
métodos

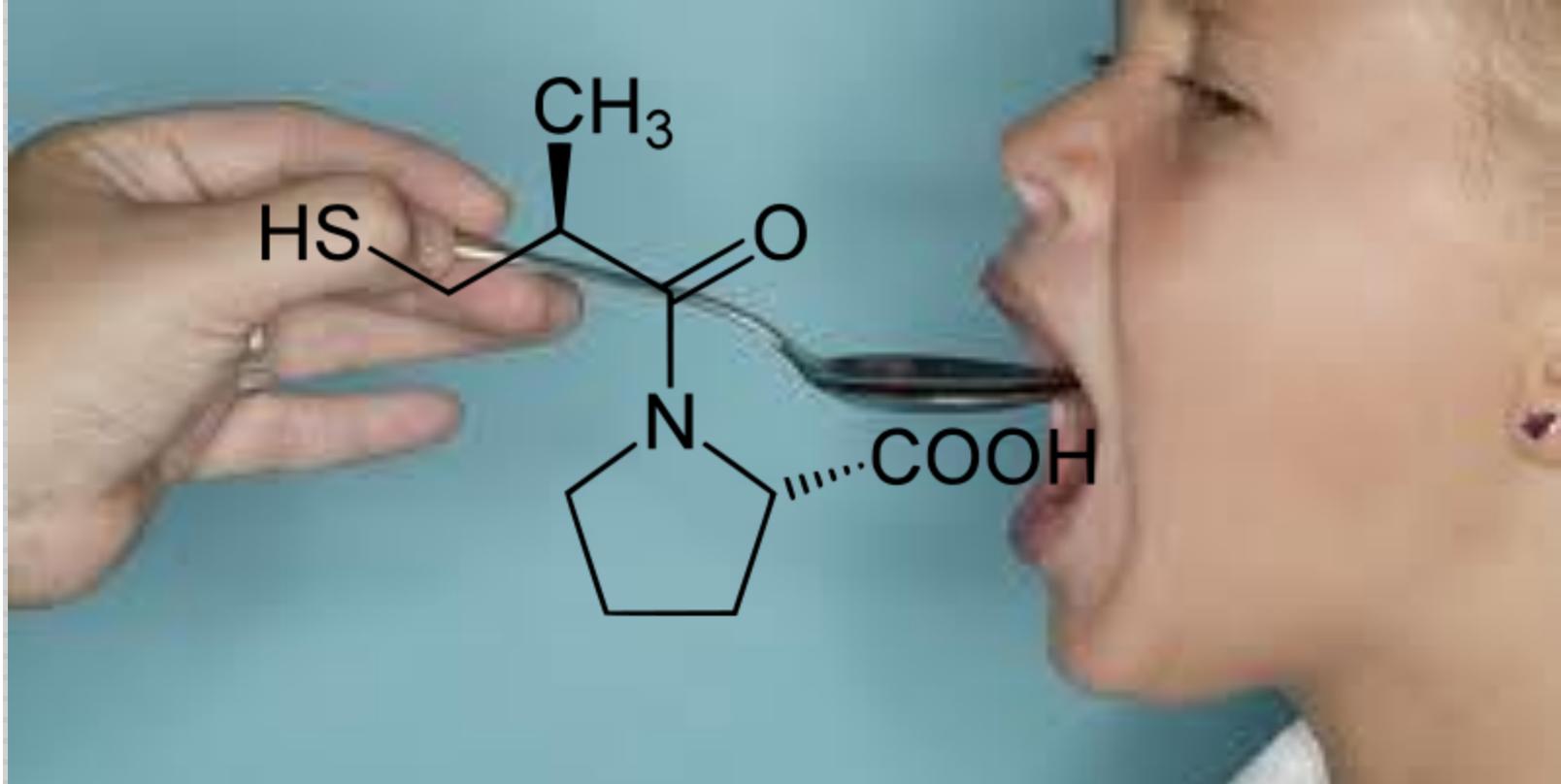
Resultados y
discusión

Conclusiones

CADUCIDAD:

- 30 días a 5°, 25° y 40°C

“AGITAR ANTES DE USAR”



Mejoras en la formulación pediátrica de captopril

Becaria: Dra. Marta Casas Delgado
Profa. Dra. María Jesús Lucero Muñoz

Antecedentes

Introducción

Material y
métodos

Resultados y
discusión

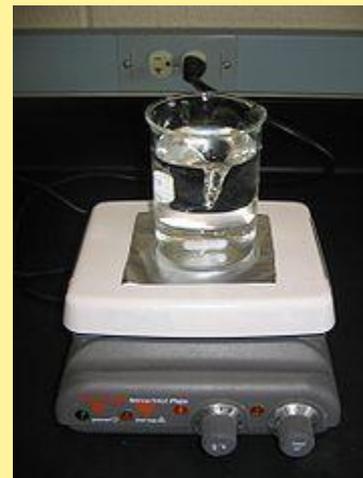
Conclusiones

SOLUCIÓN DE CAPTOPRIL (1 mg/ml)

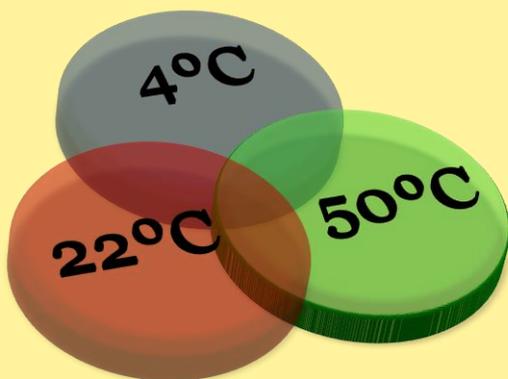
- Captopril 500 mg
- EDTA 50 mg
- Agua purificada c.s.p. 500 ml

- Captopril 100 mg
- Edetato disódico 10 mg
- Agua purificada ... c.s.p. 100 ml

Elaboración



¿Estabilidad?



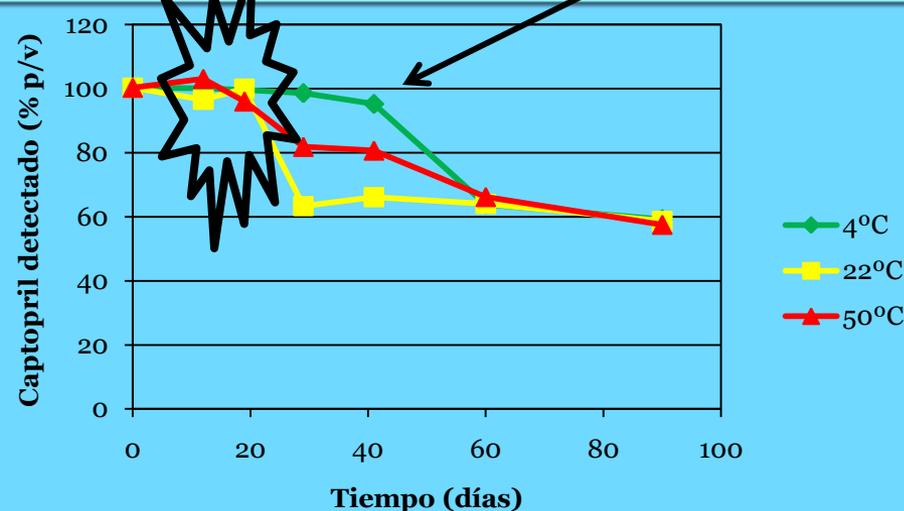
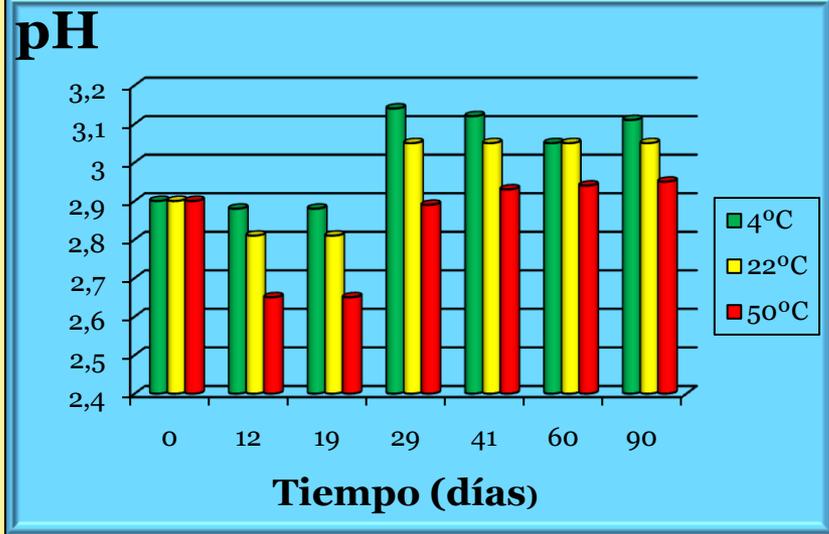
Características organolépticas

pH

Captopril (mg/ml)

90 días

23



Características organolépticas:

- ⇒ solución transparente
- ⇒ solución incolora

Caducidad de la solución de Captopril:

- ⇒ 40 días a 4°C
- ⇒ 20 días a 22°C y a 50°C

Introducción

Material y
métodos

Resultados y
discusión

Conclusiones

SOLUCIÓN DE CAPTOPRIL (1 mg/ml)

- Captopril 500 mg
- EDTA 50 mg
- Agua purificada c.s.p. 500 ml

Frasco de cristal topacio con tapón de rosca

Introducción

Material y
métodos

Resultados y
discusión

Conclusiones

□ Elaboración del jarabe:

□ Productos:

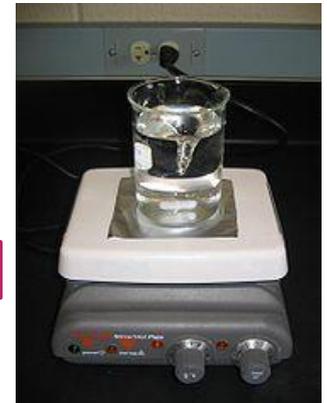
■ Captopril

■ (Acofarma, Barcelona)

■ Edetato disódico

■ (Acofarma, Barcelona)

□ Determinación de características organolépticas



Estabilidad ICH Q1AR(2)

Características organolépticas

pH

Viscosidad

Captopril (mg/ml)

5°C

40°C
75% HR

25°C
60% HR

Introducción

Material y
métodos

Resultados y
discusión

Conclusiones

- **Determinación de contenido de captopril:**
 - **HPLC-masas:**
 - Modo positivo
 - Tiempo de retención: 8.60 min
 - Curva de calibración:
 - 50, 100, 150, 200, 400 y 500 ng/ml
 - Quality control:
 - 60 y 300 ng/ml

Introducción

Material y métodos

Resultados y discusión

Conclusiones

Tiempo	Temperatura	Características organolépticas
24 h	ambiente	Solución incolora
15 días	5°C	Solución incolora
	25°C y 60% HR	
	40°C y 75% HR	
30 días	5°C	Solución incolora
	25°C y 60% HR	
	40°C y 75% HR	
50 días	5°C	Solución incolora. Contaminación microbiana
	25°C y 60% HR	
	40°C y 75% HR	

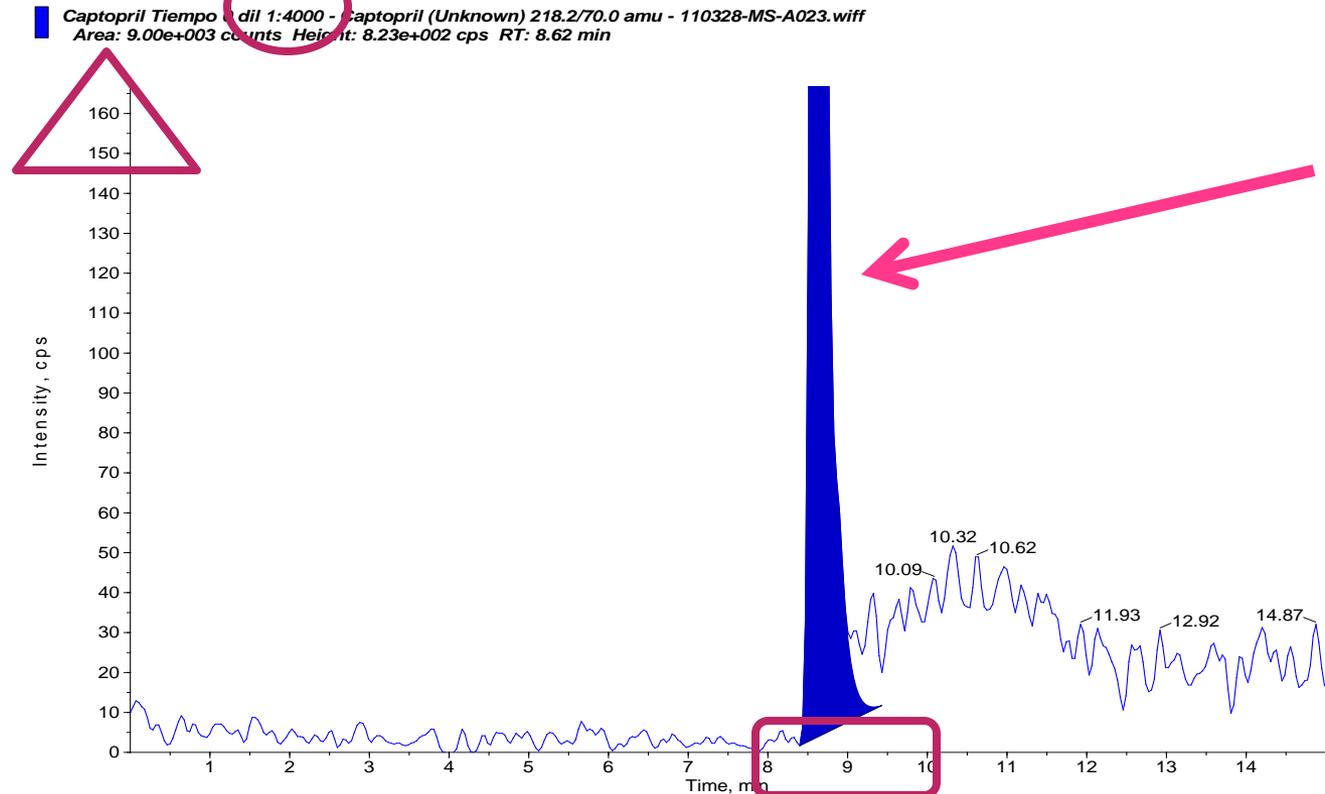
Introducción

Material y métodos

Resultados y discusión

Conclusiones

Estudio de estabilidad: ICH Q1AR(2)

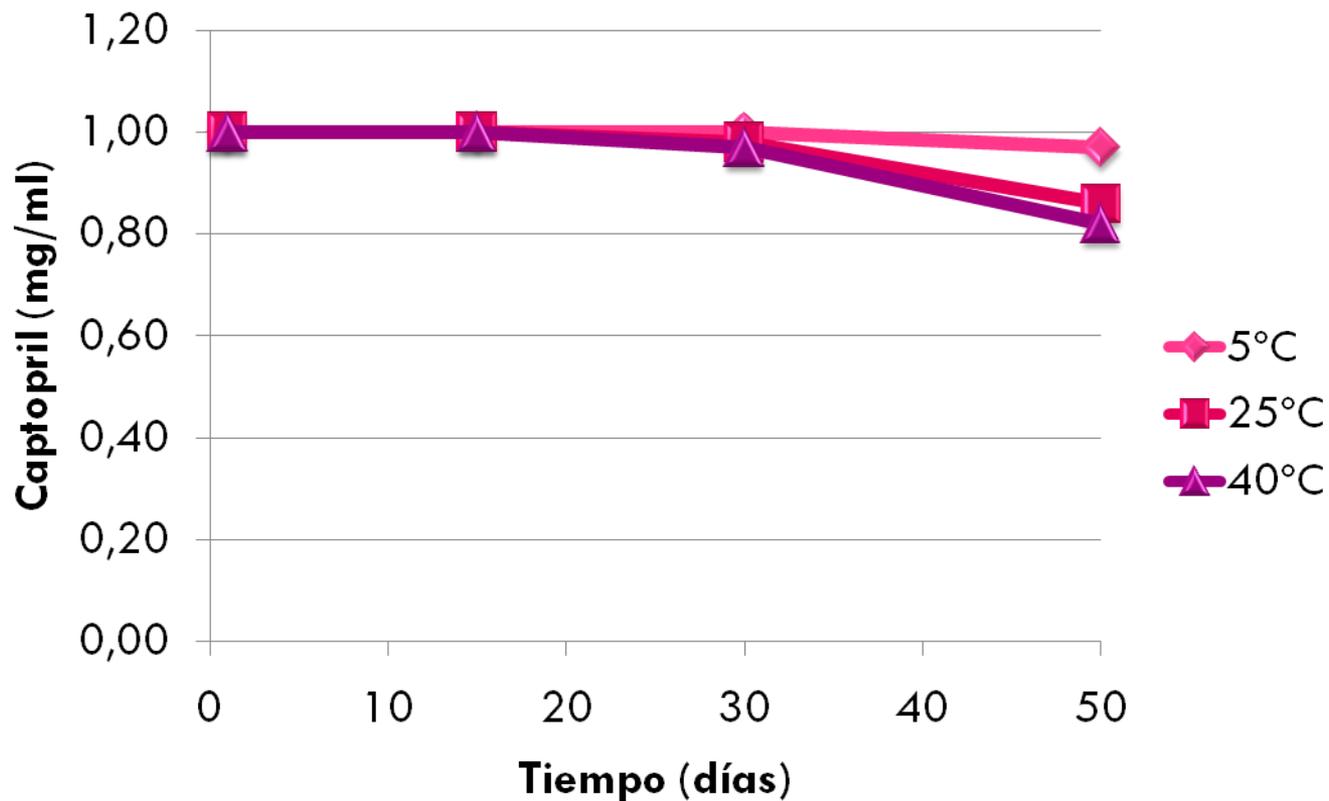


Introducción

Material y métodos

Resultados y discusión

Conclusiones



Introducción

Material y
métodos

Resultados y
discusión

Conclusiones

Tiempo	Temperatura	Contenido en captopril (mg/ml)
24 h	ambiente	1.00
15 días	5°C	1.00
	25°C y 60% HR	0.98
	40°C y 75% HR	1.00
30 días	5°C	1.00
	25°C y 60% HR	0.98
	40°C y 75% HR	0.97
50 días	5°C	0.97
	25°C y 60% HR	0.86
	40°C y 75% HR	0.82

Introducción

Material y
métodos

Resultados y
discusión

Conclusiones

Tiempo	Temperatura	pH
24 h	ambiente	2.85
	5°C	3.00
15 días	25°C y 60% HR	2.98
	40°C y 75% HR	3.03
	5°C	3.00
30 días	25°C y 60% HR	3.03
	40°C y 75% HR	3.04
	5°C	2.99
50 días	25°C y 60% HR	3.01
	40°C y 75% HR	3.00
	5°C	3.00

Introducción

Material y
métodos

Resultados y
discusión

Conclusiones

Tiempo	Temperatura	Viscosidad (Pa) (15°C)
24 h	ambiente	3.20 mPa.s
15 días	5°C	1.50 mPa.s
	25°C y 60% HR	1.50 mPa.s
	40°C y 75% HR	1.50 mPa.s
30 días	5°C	1.43 mPa.s
	25°C y 60% HR	1.29 mPa.s
	40°C y 75% HR	1.38 mPa.s

FLUIDO NEWTONIANO

Introducción

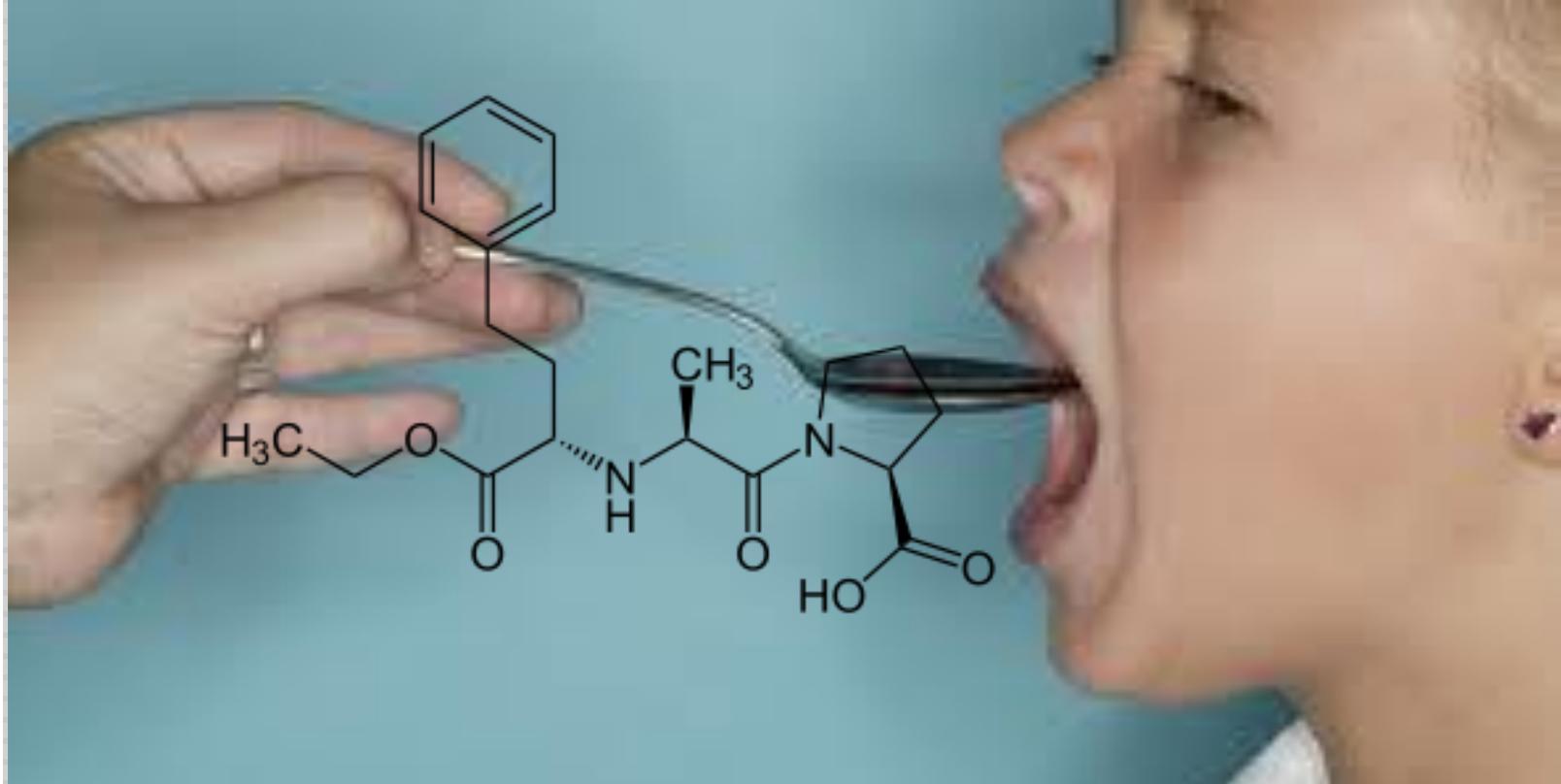
Material y
métodos

Resultados y
discusión

Conclusiones

CADUCIDAD:

- 30 días a 25° y 40°C
- 50 días a 5°C



Mejoras en la formulación pediátrica de enalapril maleato

Becaria: Dra. Marta Casas Delgado
Profa. Dra. María Jesús Lucero Muñoz

Antecedentes

Introducción

Material y
métodos

Resultados y
discusión

Conclusiones

SOLUCIÓN DE ENALAPRIL MALEATO (1 mg/ml)

- Enalapril maleato 500 mg
- Ácido cítrico 2.96 g
- Sol. HCl 0.1 M 204.5 ml
- Sol. NaOH 1 M 28.5 ml
- Agua purificada 142.5 ml
- Jarabe simple 125 ml

Introducción

Material y
métodos

Resultados y
discusión

Conclusiones

□ Elaboración del jarabe:

□ Productos:

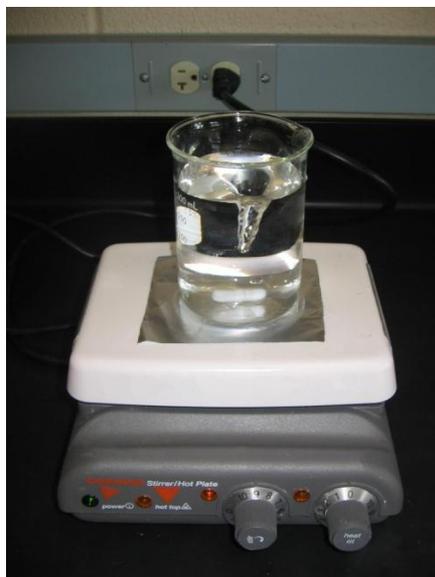
- Enalapril maleato
 - (Acofarma, Barcelona)
- Ácido cítrico
 - (Acofarma, Barcelona)
- Ácido clorhídrico
 - (Panreac, Barcelona)
- Hidróxido sódico
 - (Panreac, Barcelona)
- Jarabe simple
 - (Guinama, Alboraya)

**Frasco de cristal
topacio con
tapón de rosca**





Elaboración



Estabilidad ICH Q1AR(2)

Características organolépticas

pH

Viscosidad

Enalapril maleato (mg/ml)

5°C

40°C
75% HR

25°C
60% HR

Introducción

Material y
métodos

Resultados y
discusión

Conclusiones

- Determinación de contenido de fármaco:
 - HPLC-masas:
 - Modo positivo
 - Tiempo de retención: 8.80 min
 - Curva de calibración:
 - 50, 100, 150, 200, 400 y 500 ng/ml
 - Quality control:
 - 60 y 300 ng/ml

Introducción

Material y métodos

Resultados y discusión

Conclusiones

Tiempo	Temperatura	Características organolépticas
24 h	ambiente	Solución incolora
15 días	5°C	Solución incolora
	25°C y 60% HR	
	40°C y 75% HR	
30 días	5°C	Solución incolora. Contaminación microbiana
	25°C y 60% HR	
	40°C y 75% HR	
50 días	5°C	Solución incolora. Contaminación microbiana
	25°C y 60% HR	
	40°C y 75% HR	

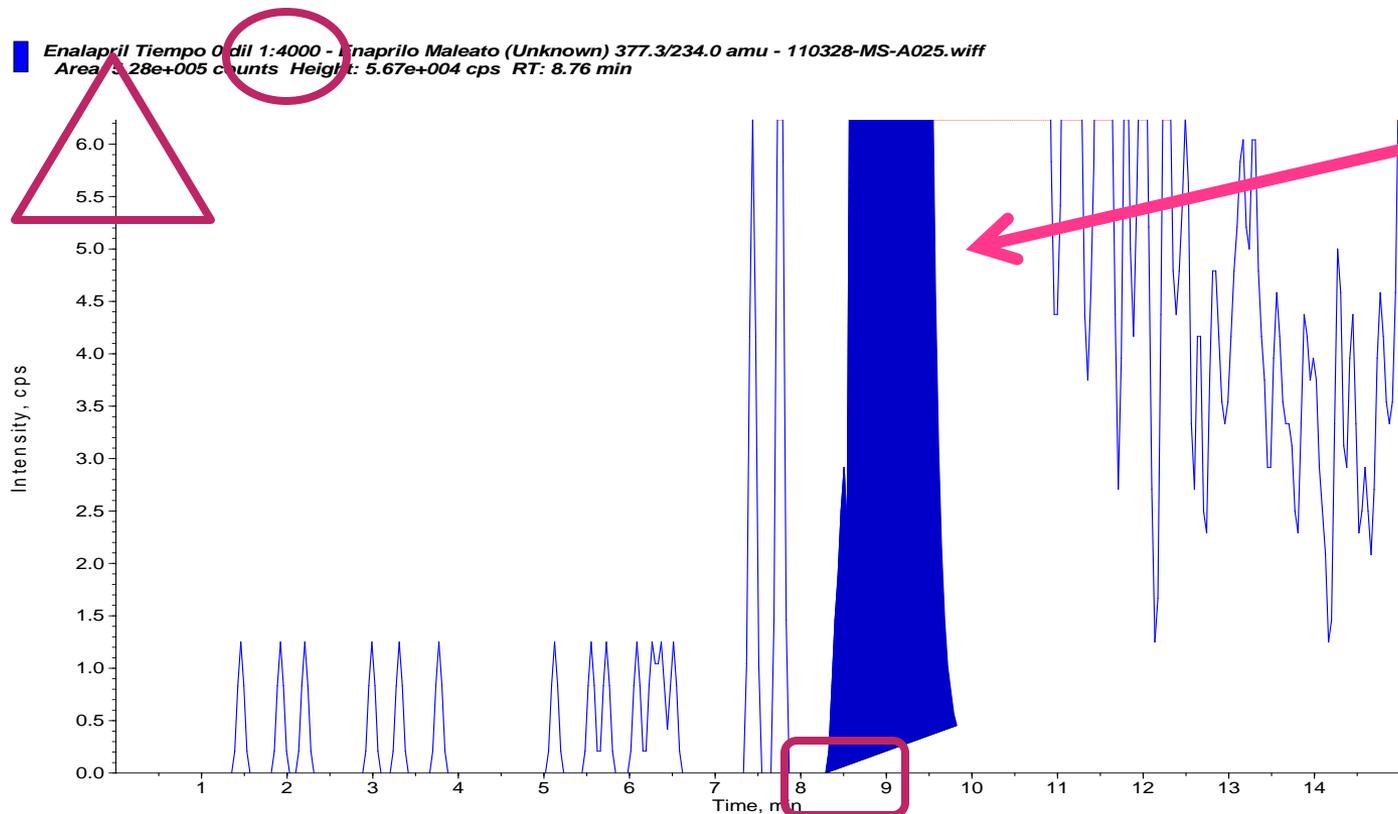
Introducción

Material y métodos

Resultados y discusión

Conclusiones

Estudio de estabilidad: ICH Q1AR(2)

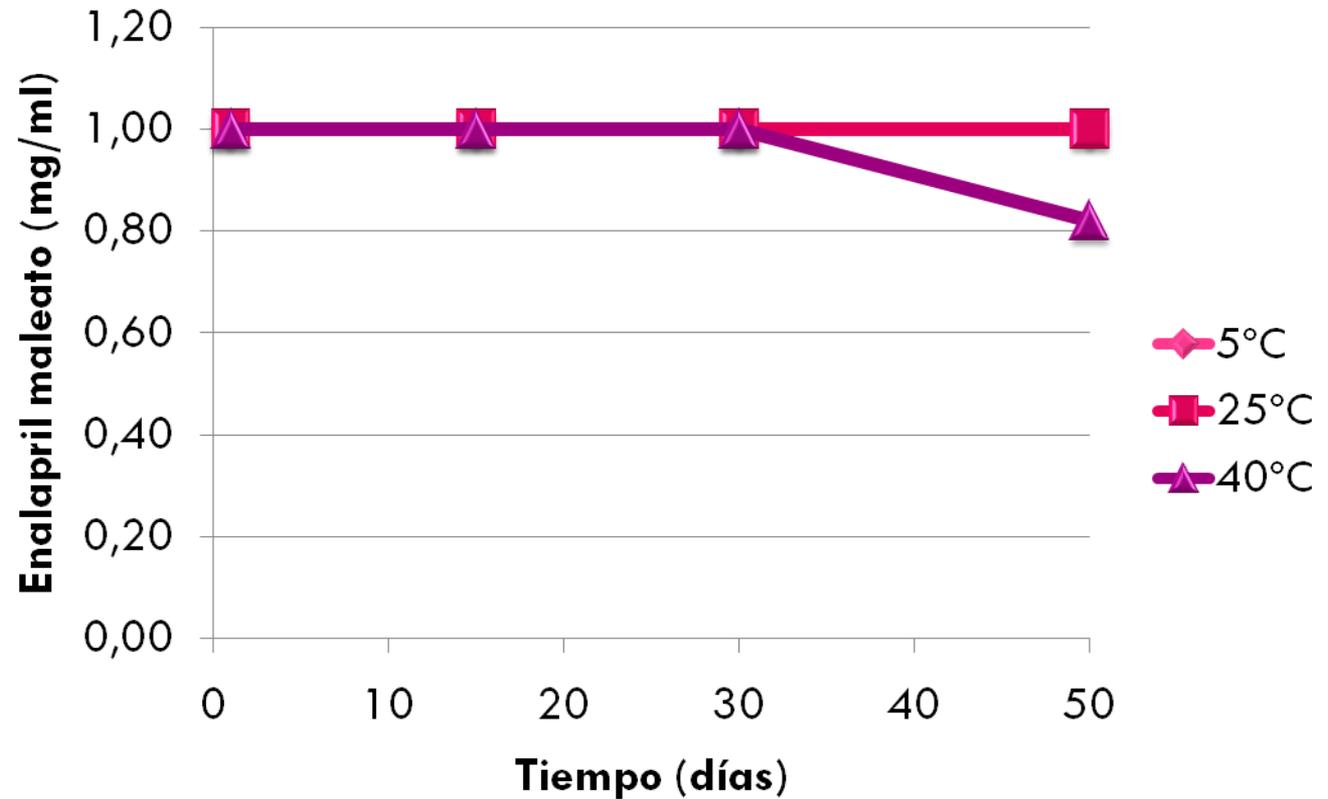


Introducción

Material y
métodos

Resultados y
discusión

Conclusiones



Introducción

Material y
métodos

Resultados y
discusión

Conclusiones

Tiempo	Temperatura	Contenido en enalapril maleato (mg/ml)
24 h	ambiente	1.00
15 días	5°C	1.00
	25°C y 60% HR	1.00
	40°C y 75% HR	1.00
30 días	5°C	1.00
	25°C y 60% HR	1.00
	40°C y 75% HR	1.00
50 días	5°C	1.00
	25°C y 60% HR	1.00
	40°C y 75% HR	0.91

Introducción

Material y
métodos

Resultados y
discusión

Conclusiones

Tiempo	Temperatura	pH
24 h	ambiente	2.59
	5°C	2.68
15 días	25°C y 60% HR	2.64
	40°C y 75% HR	2.78
	5°C	2.64
30 días	25°C y 60% HR	2.55
	40°C y 75% HR	2.55
	5°C	2.55
50 días	25°C y 60% HR	2.60
	40°C y 75% HR	2.57
	5°C	2.55

Introducción

Material y
métodos

Resultados y
discusión

Conclusiones

Tiempo	Temperatura	Viscosidad (Pa) (15°C)
24 h	ambiente	14.0 mPa.s
15 días	5°C	3.0 mPa.s
	25°C y 60% HR	2.9 mPa.s
	40°C y 75% HR	2.1 mPa.s
30 días	5°C	2.4 mPa.s
	25°C y 60% HR	SD
	40°C y 75% HR	SD

FLUIDO NEWTONIANO

Introducción

Material y
métodos

Resultados y
discusión

Conclusiones

CADUCIDAD:

- 30 días a 40°C
- 50 días a 25° y 5°C

III SYMPOSIUM
RAFAEL ALVAREZ COLUNGA

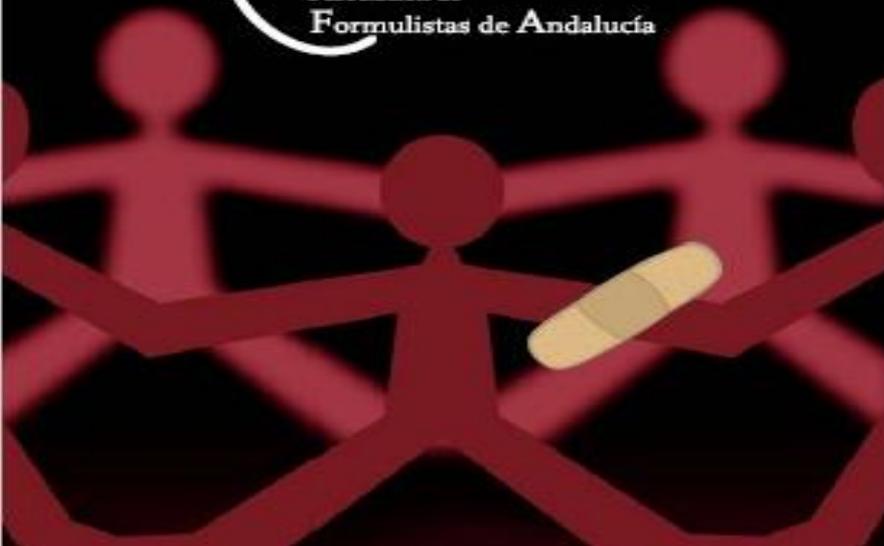
FORMULACIÓN PEDIÁTRICA
UNIFICACIÓN DE CRITERIOS

FORMULACIONES ESTABLES Y
NUEVOS CAMPOS

SEVILLA - JUEVES 14 DE ABRIL DE 2011



Asociación de
Formulistas de Andalucía



GRACIAS POR
VUESTRA ATENCIÓN

María Jesús Lucero (mjlucero@us.es)



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Desarrollo de una formulación pediátrica con hidroclorotiazida

José B. Fariña Espinosa

Ana Santoveña Estevez

Zoa Hernández Paiz

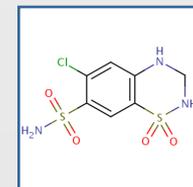
Manuel Díaz Feria

III SYMPOSIUM. Rafael Álvarez Colunga. Sevilla 14 de Abril de 2011.



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

HIDROCLOROTIAZIDA



PM 297,7

<http://www.drugbank.ca/>

Acción

Diurético del grupo de las tiazidas. Reduce de la resistencia vascular periférica En los pacientes con diabetes insípida, tiene efecto antidiurético.

Indicaciones

Hipertensión arterial. Edema asociado a insuficiencia cardiaca, renal , o hepática. Diabetes insípida. Hiper calciuria idiopática.

Farmacocinética

$t_{1/2}$ = 5-15 h. Eliminación renal. No se metaboliza. Dosis Adultos: entre 12,5 a 100 mg/día. **Dosis niños 2-4 mg/Kg/día.**

Biodisponibilidad 40-60% (Permeabilidad baja, en la BCS)

Formas farmacéuticas.

Comprimidos de 25 y 50 mg.

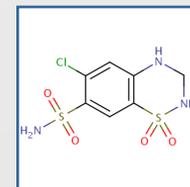


FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

HIDROCLOROTIAZIDA

Propiedades fisico-químicas

Fuente: Florey. Anal. Profile Drug Sus.



PM 297,7

<http://www.drugbank.ca/>

Solubilidad	Medio	T ^a (°C)	pH
0,61 mg/ml	Agua	25	
106 mg/ml	Agua	37	
5 mg/ml	Alcohol		
200 mg/ml	Acetona		
40 mg/ml	Metanol		
109 mg/ml	Fluido G.I.		
0,64-0,62 mg/ml			3 - 4,5

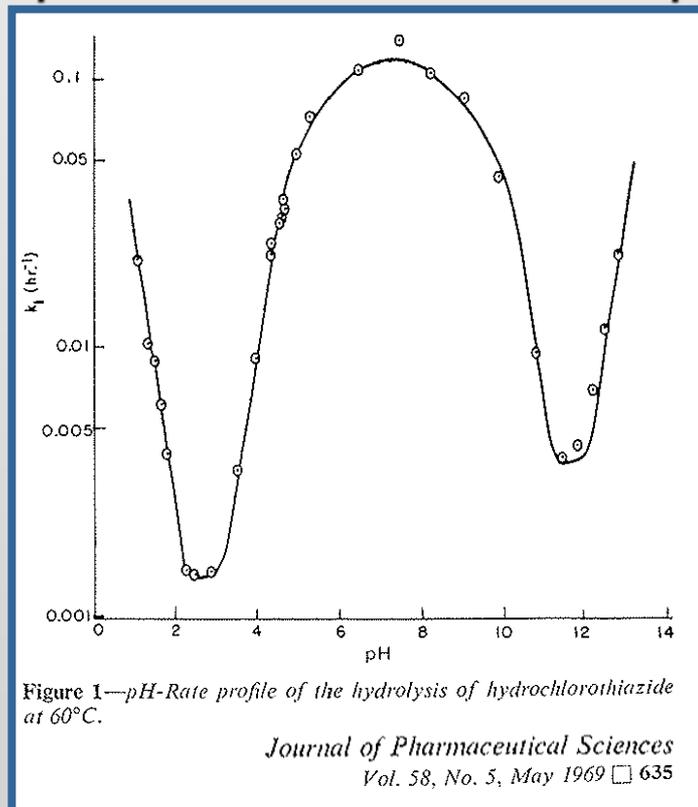
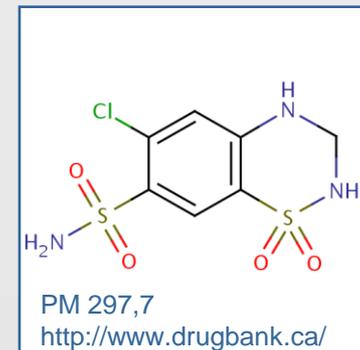
**Clase III en la
BCS**
Θ > 90°; 130°-140°



Estabilidad.

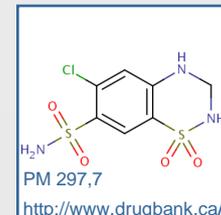
Estado sólido : años

Hidrólisis pH dependiente. Máxima estabilidad pH \approx 3





FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA



Propuesta de una FM de hidroclorotiazida (HCT)

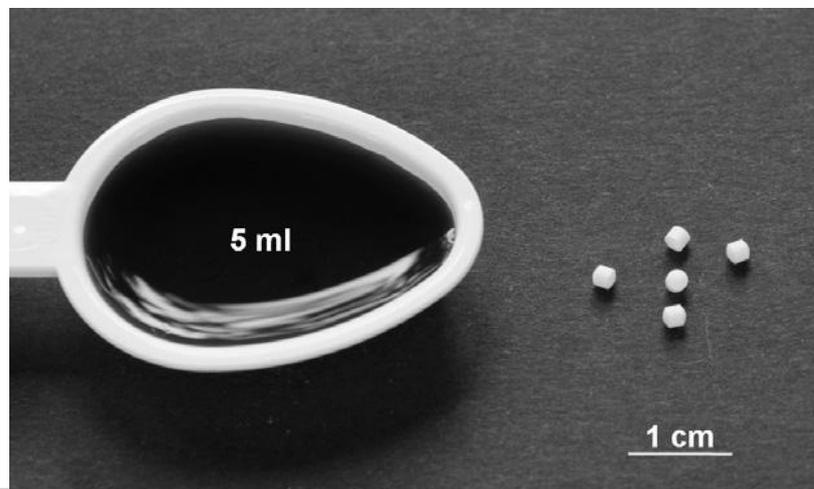
Suspensión al 0.2% de HCT

Dosis niños 2-4 mg/Kg/día.

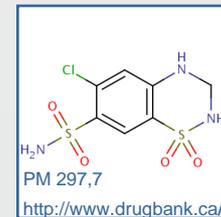
Biodisponibilidad 40-60% (Clase III en la BCS)

Formas farmacéuticas.

Comprimidos de 25 y 50 mg.



I. Stoltenberg, J. Breitkreutz, Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs) – A novel solid oral dosage form for paediatric use, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* (2011), doi:10.1016/j.ejpb.2011.02.005.
In press



Propuesta de una FM de hidrocortiazida (HCT)

Suspensión al 0.2% de HCT

PROPUESTA DE PNT

Hidrocortiazida.....200 mg
Hidroxiopimetilcelulosa (4500) al 1%.....50 ml
(ajustada a pH a 3 con ácido cítrico monohidrato)
Jarabe simple.....csp 100 ml

MODUS OPERANDI

- Pesar la cantidad suficiente de polvo, teniendo en cuenta la riqueza del mismo.
- Verter el polvo en el vaso de precipitado
- Añadir poco a poco y sin dejar de agitar, la solución de hipromelosa al 1 % (previo ajuste de pH)
- Completar con cantidad suficiente de jarabe simple hasta un volumen final de 100 ml
- Agitar durante unos minutos a 3000 r.p.m. (¿ tiempo y rpm ?)

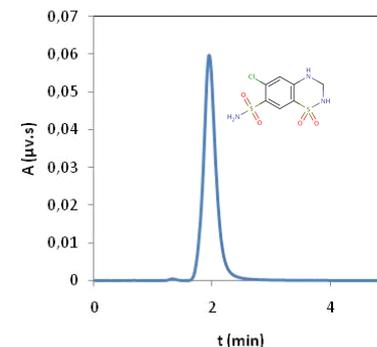


Propuesta de una FM de hidroclorotiazida (HCT)

MÉTODO ANALÍTICO (HPLC).

Requisitos:

- ✓ Validación de acuerdo con ICH Topic Q 2 (R1).
- ✓ Permita cuantificar la HCT sin la interferencia de los excipientes.
- ✓ Permita estudiar la estabilidad sin la interferencia de los productos de degradación (“Stability Indicating Method”)





Propuesta de una FM de hidroclorotiazida (HCT)

MÉTODO ANALÍTICO (HPLC).

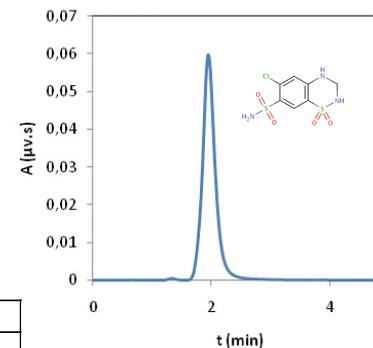
Propuesto por Daniels y Vanderwielen (J. Pharm. Sci. 1981; 70: 211-215) modificado. Cromatógrafo: Waters, USA. Columna: NovaPak C-18. Fase móvil: Metanol (5) + agua (95) a pH 4,5 (ajustado con Ácido Acético 1 M). Flujo: 1,5 ml/min. Detección: UV 224 nm. V de inyección: 20 µl. t análisis: 5 min.

Resultados:

C: 2,5-20 µg/ml; n= 30; r: 0,9989

A = - 0,669*10⁴ + 9,15*10⁴ * C

LÍMITE DETECCIÓN (L.D.) =		1,41	µg/ml
LÍMITE CUANTIFICACIÓN (L.C.) =		4,26	µg/ml
PRECISIÓN	(C.V.) =	0,69%	(< 1%)
EXACTITUD	%R promedio =	101,0	97 < %R < 103

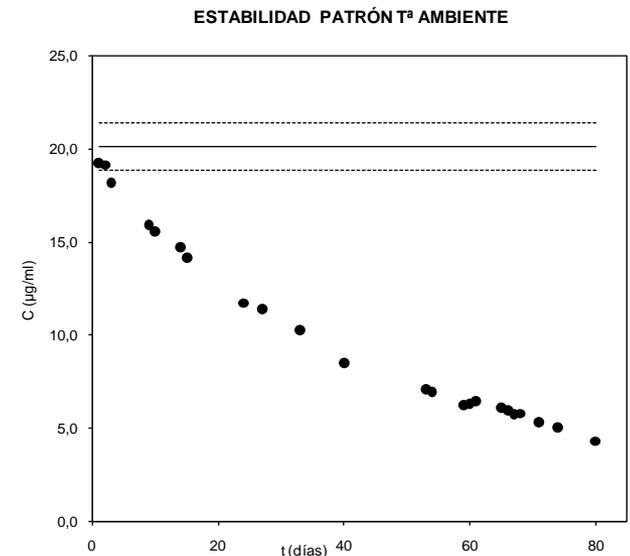
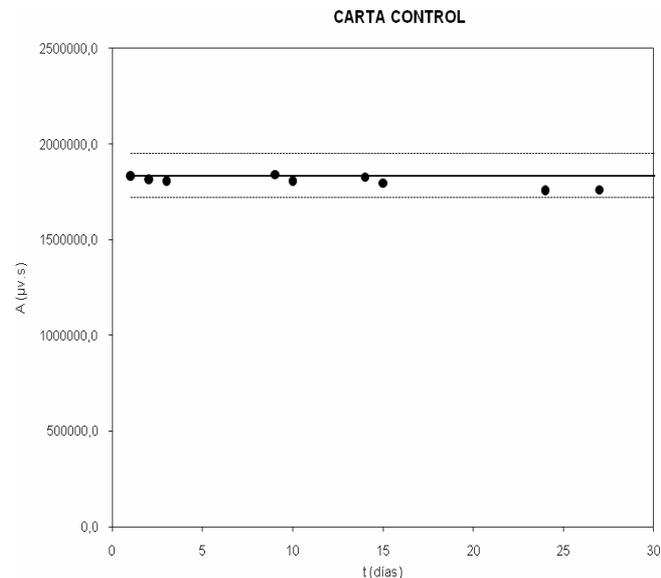




Propuesta de una FM de hidrocortizida (HCT)

MÉTODO ANALÍTICO (HPLC).

Carta de control y estabilidad del patrón.



Extracción de la HCT desde muestras (solubilización con metanol):

Comprimidos comerciales de 50 mg: $96,1 \pm 3,1$

10 mg de HCT: $97,5 \pm 3,54$



Propuesta de una FM de hidroclorotiazida (HCT)

ELABORACIÓN Y CONTROL

1. Adecuación del PNT: Pulverización, tiempo e intensidad de agitación y ajuste del pH con disolución de ácido cítrico al 4%.
2. Determinación de la uniformidad en contenido de las dosis (5 ml = 10mg de HCT, $c = 2\text{mg/ml}$)

RESULTADOS.

% del valor declarado promedio de la Formulación 1 = **60% (1,2 \pm 0,3 mg/ml)**



Propuesta de una FM de hidrocortisida (HCT)

DISEÑO Y OPTIMIZACIÓN DE UNA NUEVA FORMULACIÓN

1. Variables relacionadas con la composición:

1. Incorporación de humectante (Glicerol)
2. Eliminación del azúcar **(1 caso de 83)**

J Pharm Pharmaceut Sci (www. cspsCanada.org) 9 (3): 398-426, 2006

Table 1 continued

Phenoxy-
benzamine
hydrochloride
(117)

1b

2a

Vehicle: Syrup, 0.15 % citric
acid, 1 % propylene glycol.

3a (amber)

4a. 2 mg/mL mixture was
stable for 4 days at 4 °C.

Drug decomposes
rapidly in pH > 4.5 and
in the presence of sugars.
Propylene glycol has
potential toxicity in
paediatric patients.

2. Variables relacionadas con el proceso de elaboración

1. Humectación
2. Dispersión

RESULTADOS.

% del valor declarado promedio de las Formulaciones = **43-56% (0,86 -1,10±0,1 mg/ml)**



Propuesta de una FM de hidrocortisida (HCT)

DISEÑO Y OPTIMIZACIÓN DE UNA NUEVA FORMULACIÓN

1. Variables relacionadas con la composición:
 1. Incorporación de humectante (Glicerol)
 2. Eliminación de la HPMC
 3. **Incorporación del azúcar**
2. **SUSPENSIÓN EN JARABE SIMPLE Y GLICEROL**

3. Variables relacionadas con el proceso de elaboración
 1. Humectación
 2. Dispersión _ **VISCOSIDAD**

RESULTADOS.

% del valor declarado promedio de las Formulaciones = **43-55% (0,86 -1,11±0,1 mg/ml)**



Propuesta de una FM de hidrocortizida (HCT)

DISEÑO Y OPTIMIZACIÓN DE UNA NUEVA FORMULACIÓN

1. Variables relacionadas con la composición:
 1. Incorporación de humectante (Glicerol al **20%**)
 2. **Incorporación de un espesante menos viscoso** (MC 1000)
2. Variables relacionadas con el proceso de elaboración
 1. Humectación
 2. Dispersión_ **Viscosidad**

RESULTADOS.

% del valor declarado promedio de las Formulaciones = **90-95% (1,80 -1,9 ± 0,1 mg/ml)**



Propuesta de una FM de hidrocortizida (HCT)

Formulación	Humectante (Glicerol)	Viscosizante	Dispersante	pH	viscosidad (cP) 30 rpm	C (mg/ml) V.D.=2	Dosis (%V.D)
1	-	HPMC	JS	3,0±0,4	84,5±0,7	1,2±0,3-	60%
3	2%	-	JS	3,1±0,1	78,9±0,6	1,10±0,2	55%
4	10%	-	JS	3,8±0,0	38,6±0,0	0,86±0,2	43%
5 U1	20%	MC	H ₂ O	3,5±0,2	18,0±0,0	1,9±0,0	95%
5 U2	20%	MC	H ₂ O	3,5±0,0	18,5±0,0	1,8±0,1	90%
5 U3	20%	MC	H ₂ O	3,5±0,2	18,5±2,1	1,8±0,0	90%
6	10%	MC	H ₂ O	3,2±0,0	17,0±0,0	1,26±0,4	65%
7	20%	HPMC	H ₂ O	3,3±0,0	46,4±0,0	0,86±0,1	43%
8	10%	HPMC	H ₂ O	3,4±0,0	85,7±0,0	1,11±0,1	56%

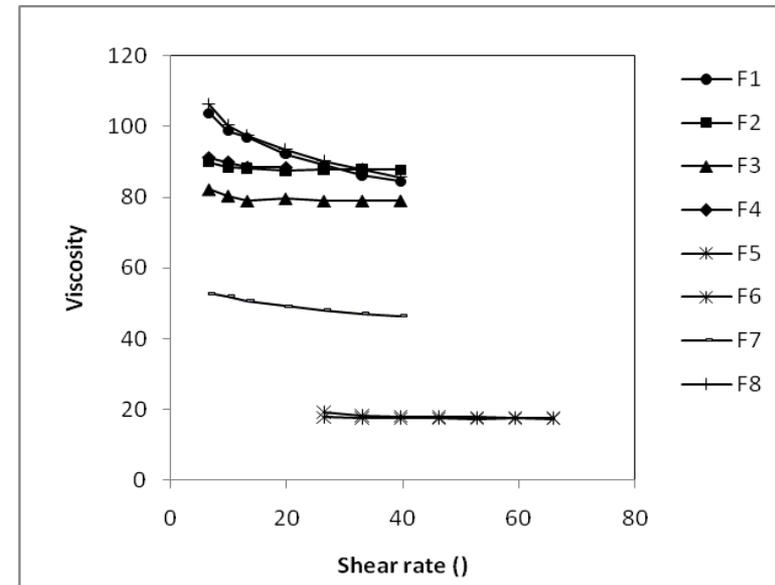
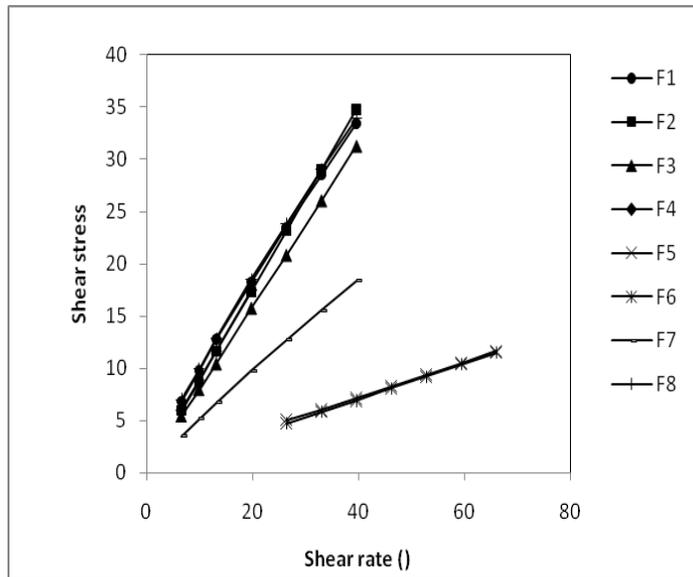
JS: Jarabe simple



Propuesta de una FM de hidroclorotiazida (HCT)

VISCOSIDAD

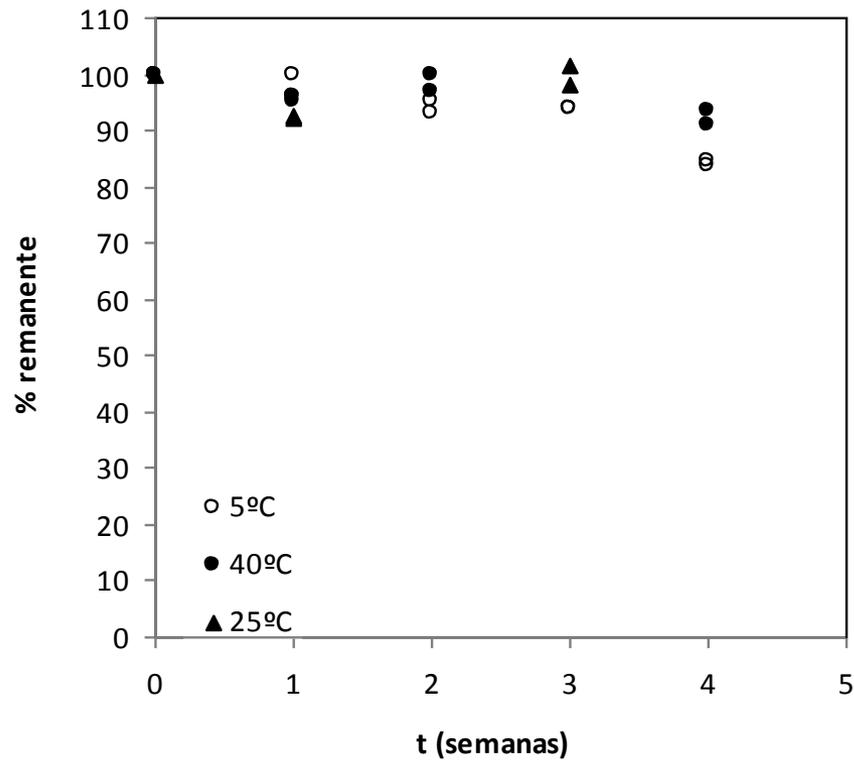
Viscosímetro Brookfield LVDV-II a 25 °C y 30 rpm





Propuesta de una FM de hidroclorotiazida (HCT)

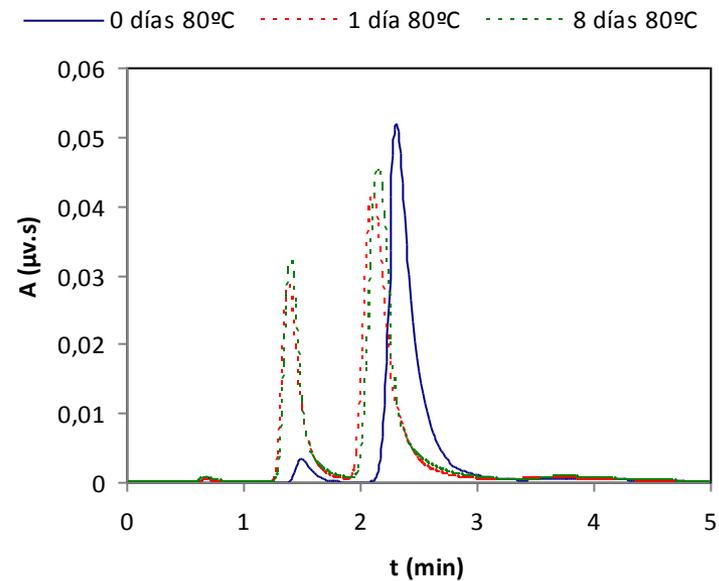
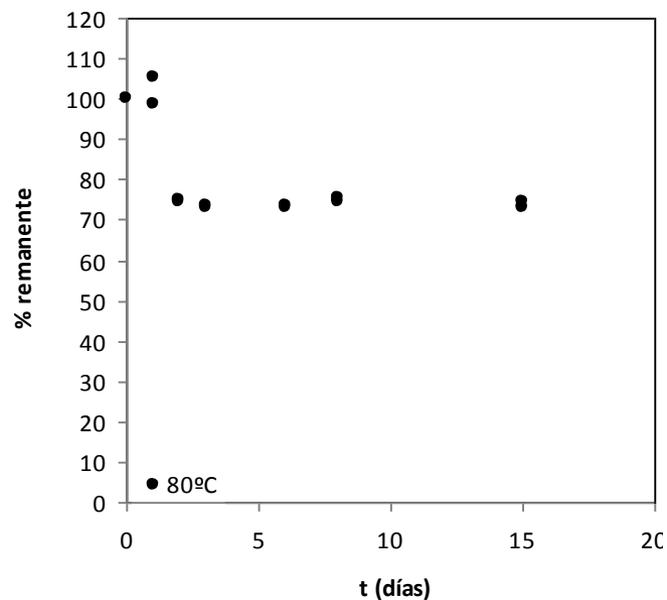
ESTABILIDAD: 5°, 25°, 40° (3 semanas).

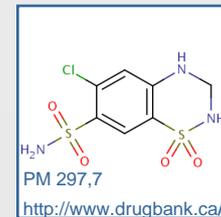




Propuesta de una FM de hidroclorotiazida (HCT)

ESTABILIDAD: 80°C (<48 horas)





Propuesta de una FM de hidrocortiazida (HCT)

Suspensión al 0.2% de HCT

PROPUESTA DE PNT

Hidrocortiazida.....	200 mg
Glicerol.....	20 ml
Metilcelulosa (1000) al 1 %	50 ml
Disolución de ácido cítrico monohidrato (4%)..	0,5 ml
Agua purificada.....	csp 100 ml

MODUS OPERANDI

1. **Pulverizar** y pesar todos los componentes sólidos según las PNT correspondientes para ambas operaciones.
2. Preparar el gel de metilcelulosa.
3. Añadir la hidrocortiazida a un matraz erlenmeyer de 100 ml y verter la totalidad del glicerol. Dispersar bajo agitación magnética intensa (máximo posible) y mantener la **agitación durante 10 minutos** hasta obtener una dispersión homogénea.
4. Manteniendo la agitación, añadir el gel (a temperatura ambiente) **lentamente (1 minuto) y mantener la agitación durante otros 5 minutos.**
5. Diluir la disolución del ácido cítrico en el resto de agua y añadir esta disolución lentamente **(1 minuto) sobre la suspensión manteniendo la agitación durante 5 minutos.** Una vez homogeneizada la mezcla comprobar que el pH alcanza un valor entre 3,0 y 3,5.
6. Envasar en frascos topacio hermético de vidrio

Material y utillaje.

Mortero pequeño, Erlenmeyer de 100 cc, probetas de 100 y 25 cc, pipeta de 1 ml, vaso de precipitados de 100 cc, vidrios de reloj, matraz de 10 cc. Agitador magnético.



Propuesta de una FM de hidroclorotiazida (HCT) Variabilidad interlaboratorios

Formulación	Humectante (Glicerol)	Viscosizante	Dispersante	pH	viscosidad (cP) 30 rpm	C (mg/ml) V.D.= 2	d(μm)	Dosis (%V.D) 5 ml
5U1	20%	MC	H ₂ O	3,5±0,2	18,0±0,0	1,9±0,0		95%
5U2	20%	MC	H ₂ O	3,5±0,0	18,5±0,0	1,8±0,1		90%
5U3	20%	MC	H ₂ O	3,5±0,2	18,5±2,1	1,8±0,0	101	90%

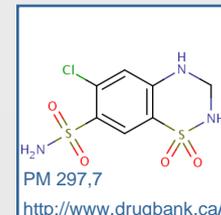


Propuesta de una FM de hidroclorotiazida (HCT) Variabilidad interlaboratorios

Tamaño de partícula.

Zsizer nano ZS Malvern Instruments Ltd.

Formulación	Humectante (Glicerol)	Viscosizante	Dispersante	pH	viscosidad (cP) 30 rpm	C (mg/ml) V.D. = 2	d(μm)	Dosis (%V.D) 5 ml	Dosis (%V.D) 100 ml
5U1	20%	MC	H ₂ O	3,5±0,2	18,0±0,0	1,9±0,0		95%	
5U2	20%	MC	H ₂ O	3,5±0,0	18,5±0,0	1,8±0,1		90%	
5U3	20%	MC	H ₂ O	3,5±0,2	18,5±2,1	1,8±0,0	101	90%	
5F1	20%	MC	H ₂ O	3,4±0,0	15,0±0,0	1,1±0,0	109	55%	
5F2	20%	MC	H ₂ O	3,4±0,0	17,7±0,0	1,6±0,2		80%	
5F3	20%	MC	H ₂ O	3,4±0,0	15,8±0,0	1,1±0,0		55%	92,9%
5H1	20%	MC	H ₂ O	2,8±0,0	16,3±0,0	1,6±0,0	108	80%	
5H2	20%	MC	H ₂ O	4,6±0,0	21,2±0,0	1,4±0,1		70%	
5H3	20%	MC	H ₂ O	3,6±0,0	17,7±0,0	0,7±0,0		35%	35,3%



Propuesta de una FM de hidrocortiazida (HCT)

Suspensión al 0.2% de HCT

PROPUESTA DE PNT

Hidrocortiazida.....	200 mg
Glicerol.....	20 ml
Metilcelulosa (1000) al 1 %	50 ml
Disolución de ácido cítrico monohidrato (4%)..	0,5 ml
Agua purificada.....	29,5 ml

MODUS OPERANDI

1. Pulverizar y pesar todos los componentes sólidos según las PNT correspondientes para ambas operaciones.
2. Preparar el gel de metilcelulosa.
3. Añadir la hidrocortiazida a un matraz erlenmeyer de 100 ml y verter la totalidad del glicerol. Dispersar bajo agitación magnética intensa (máximo posible) y mantener la agitación durante 10 minutos hasta obtener una dispersión homogénea.
4. Manteniendo la agitación, añadir el gel (a temperatura ambiente) lentamente (1 minuto) y mantener la agitación durante otros 5 minutos.
5. Diluir la disolución del ácido cítrico en **los 29,5 ml** de agua y añadir esta disolución lentamente (1 minuto) sobre la suspensión manteniendo la agitación durante 5 minutos. Una vez homogeneizada la mezcla comprobar que el pH alcanza un valor entre 3,0 y 3,5.
6. Envasar en frascos topacio hermético de vidrio

Material y utillaje.

Mortero pequeño, Erlenmeyer de 100 cc, probetas de 100 y 25 cc, pipeta de 1 ml, vaso de precipitados de 100 cc, vidrios de reloj, matraz de 10 cc. Agitador magnético.



PROPUESTAS

Evitar la formulación con fármacos incluidos en la CLASE IV de la BCS (OMS: Working document QAS/04.109/Rev.1)

Considerar los factores críticos que condicionan la obtención de una dispersión homogénea de HCT.

- Humectación (θ)
- Agitación
- Carga de sólido (<0,2%)
- Viscosidad (sedimentación-dispersión)

CLARIDAD en la redacción del PNT y seguimiento Estricto (Materiales, utillaje, tiempos e intensidad de agitación, pérdidas por elaboración).

Alternativas

- Formulaciones al 0,4-0,5% ?
- Solubilización ?



ECTs

(“ESTIMACIÓN DE LA CARGA DE TRABAJO”)

t de elaboración de la fórmula: 50-60 min

t de estabilización sistema HPLC: 30 min/día

t de tratamiento de muestra: 30 min

t análisis: 5 min

t de procesado: 2 min

nº análisis aproximados: 300

Trabajo equivalente: 1 operario cualificado a tiempo parcial (4h/día - 5 días/semana) durante 10 semanas.

+ t Análisis e interpretación de resultados



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Gracias por su atención

Agradecimientos:

Hospital Universitario de Canarias

Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria

Hospital Universitario Materno Infantil

Farmacia Feria

Comisión Nacional para la Unificación de Criterios en Formulación Pediátrica

III SYMPOSIUM
RAFAEL ALVAREZ COLUNGA
FORMULACIÓN PEDIÁTRICA.
UNIFICACIÓN DE CRITERIOS

"FORMULACIONES ESTABLES Y NUEVOS CAMPOS".

SEVILLA - JUEVES 14 DE ABRIL DE 2011

www.farmacologíaandaluz.com

**Dpto. Farmacia y Tecnología
Farmacéutica. Universidad de
Granada**



**Dra. A Ruíz Dra. AC Calpena
Lda. Provenza Dra. B Clares**



Objetivos

Diseño, Desarrollo y Estudio de Estabilidad:

Formulaciones

Espironolactona

Furosemida

Hidrocortisona
Fenobarbital Na



Plan de Trabajo

2.- Recogida de Datos y Propuesta Unificada
Justificación de la Formulación

3.- Validación del Método analítico

4.- Caracterización y Estudio de Estabilidad:

4.1.- pH

4.2.- Contenido de p.a

4.3.- Viscosidad

4.4.- Estabilidad Optica

USP
RFE
Sci. Direct J



4.- Ensayos:

4.1.- pH

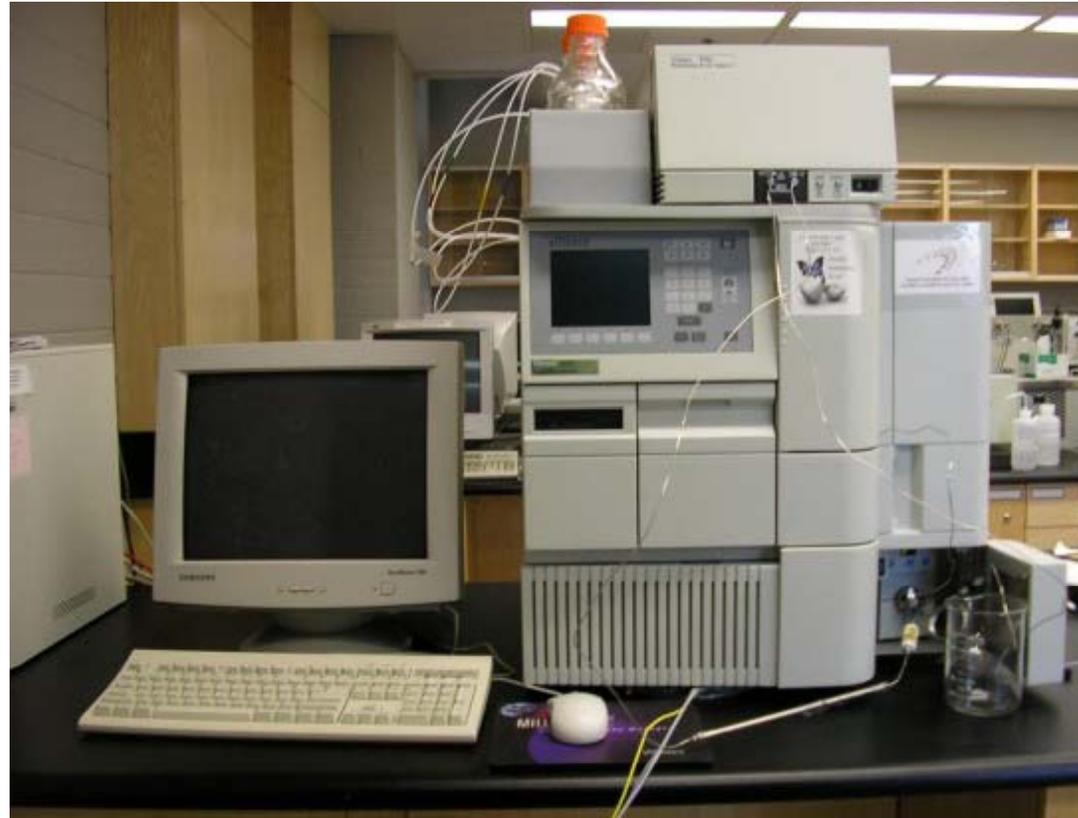
Equipo: pH-metre (Crison micropH 200, Model 2000)





4.- Ensayos:

4.2.- Uniformidad de Contenido



Equipo: HPLC waters UV-VIS



4.- Ensayos:

4.2.- Uniformidad de Contenido



Equipo: espectrofotómetro UV-VIS
(Amersham Biosciences Modelo Ultrospec 1100)



4.- Ensayos:

4.3.-Viscosidad

Equipo: Viscosímetro (Haake VT500) cilindros coaxiales





4.- Ensayos:

4.4.-Estabilidad Optica (estado de dispersión)

Equipo: Turbiscan Lab (multiple light scattering)





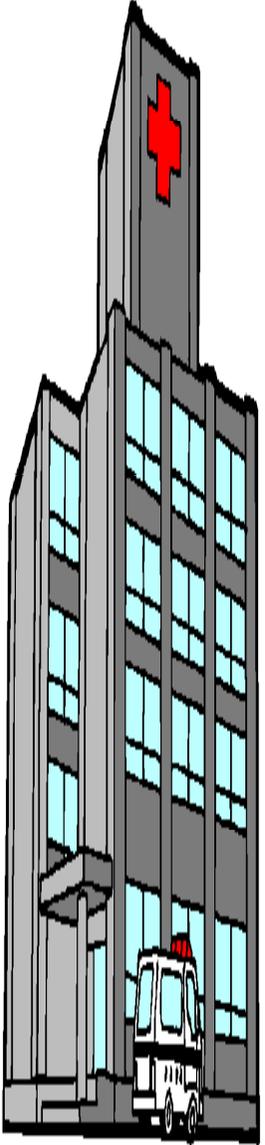
Condiciones:

- protegidas de la luz
- T^a: 4 °C, 25 °C, 40 °C
- N^o Muestras: 6





Espironolactona



2.-Recogida de Datos y Formulación Unificada

2.1. Concentración: (1-25mg/ml)

5 mg/ml (8/17 Hosp)

2 mg/ml (4/17 Hosp)

2.2. Forma Fca: Suspensiones

2.3. Formulaciones (16)

Vehículo edulcorado y suspensor:

Ora Plus/Ora Sweet (6), carmelosa/jarabe (1),
glicerol/CMC Na (1), g xantan/jarabe (1)

Vehículo edulcorado (7)



2.- Formulación Propuesta

Espironolactona 0,5%

Alcohol 70° 1ml

Jarabe simple c.s.p. 100ml



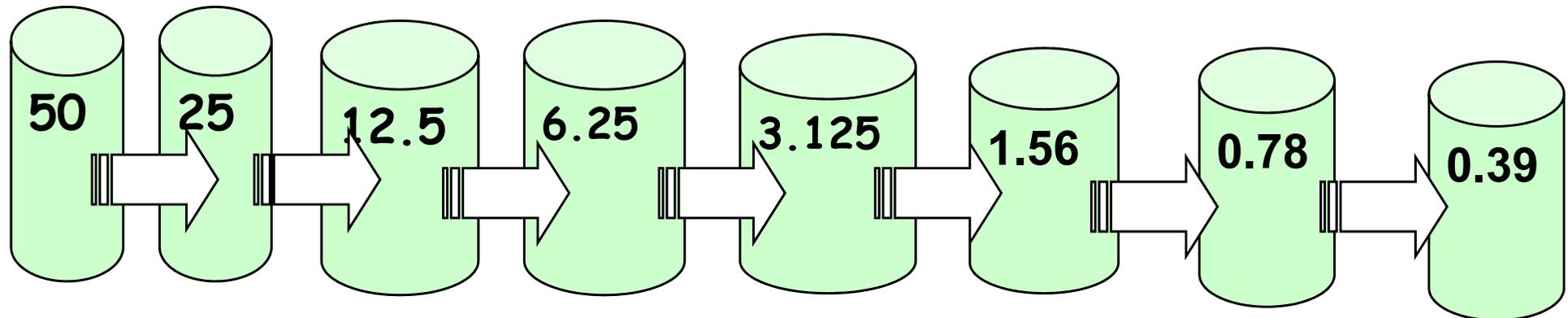
Espironolactona



3.- Validación Método Analítico

λ max: 242.1nm

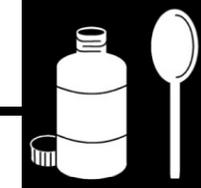
Intervalo Concentraciones ($\mu\text{g/ml}$):



Espiridactona



Desarrollo de Formulaciones Pediátricas



n= 8

CONCENTRACIÓN(mcg/ml)	RECTA 1	RECTA 2	RECTA 3	RECTA 4	RECTA 5	RECTA 6	RECTA 7	RECTA 8
200	2,3261							
100	2,1689							
50	1,813	2,1426	2,0127	2,0765	1,9253	1,9077	1,9137	1,8777
25	0,9768	1,1762	1,0906	1,1727	1,0238	1,01	1,0274	1,0009
12,5	0,483	0,5905	0,5484	0,5955	0,5219	0,497	0,5055	0,4905
6,25	0,2352	0,2943	0,2725	0,2984	0,2552	0,2404	0,2446	0,2358
3,125	0,1107	0,1444	0,1343	0,1474	0,1209	0,115	0,1141	0,1076
1,5625	0,052	0,0723	0,0653	0,0727	0,0587	0,0542	0,0516	0,0431
0,78125	0,0237	0,0339	0,0313	0,0371	0,0326	0,0229	0,0206	0,0143
0,3906		0,0149	0,0155	0,0211	0,0106	0,0077	0,0068	0,0035

Espiridactona

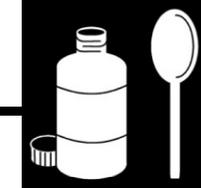
Dra. Clares

Desarrollo de Formulaciones Pediátricas



	Abs R1	Abs R5	Abs R6	Abs R7	Abs R8
Goodness of Fit					
r ²	0.9983	0.9988	0.9990	0.9984	0.9986
Sy.x	0.02928	0.02650	0.02370	0.03009	0.02799
Is slope significantly non-zero?					
F	3022	4118	5100	3200	3577
DFn, DFd	1.000, 5.000	1.000, 5.000	1.000, 5.000	1.000, 5.000	1.000, 5.000
P value	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Deviation from zero?	Significant	Significant	Significant	Significant	Significant
Data					
Number of X values	7	7	7	7	7
Maximum number of Y replicates	1	1	1	1	1
Total number of values	7	7	7	7	7
Number of missing values	0	0	0	0	0
Runs test					
Points above line	2	2	2	2	2
Points below line	5	5	5	5	5
Number of runs	3	3	3	3	3
P value (runs test)	0.3333	0.3333	0.3333	0.3333	0.3333
Significantly nonlinear?	Not Significant				

Desarrollo de Formulaciones Pediátricas



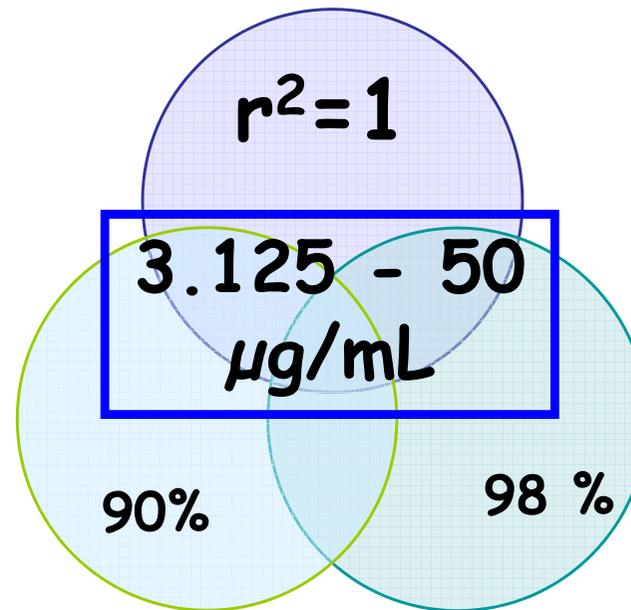
Conc Teórica	Media	DS	EE %	C.V. %
50	49,298	0,074	1,40	0,151
25	26,25	0,154	-5,034	0,590
12,5	12,945	0,113	-3,560	0,875
6,25	6,204	0,0351	0,730	0,566
3,125	2,836	0,052	9,241	1,852

Espirondactona



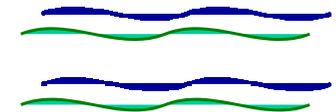
Programa: GraphPad Prism

Lineal



Exacto

Preciso



Desarrollo de Formulaciones Pediátricas



	Prom	Desv. Est
Límit Detec.	1.1838	0.121
Límit Quant.	3.5873	0.3678



4.- Ensayos:

4.1.- pH

DIAS	pH		
	4°C	20°C	40°C
0	5,17	5,17	5,17
7	7,95	7,54	5,84
15	7,09	7,71	7,33
30	5,75	5,29	5,71



4.- Ensayos:

4.2.- Concentración

Concentración de espironolactona (mg/ ml)

DIAS

4 °C

20 °C

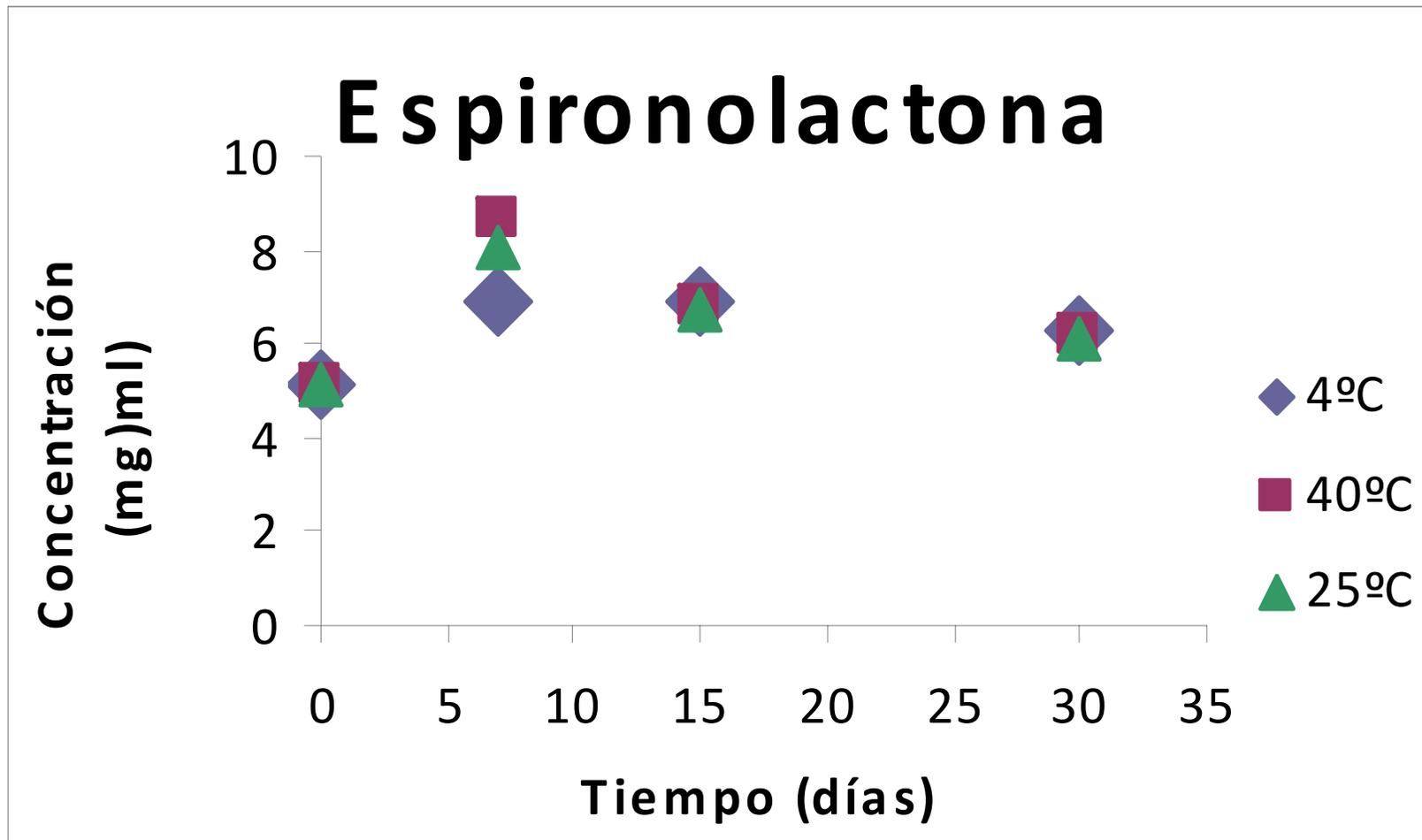
40 °C

	conc	conc	conc
0	4,94	4,94	4,94
7	6,87	8,08	8,71
15	6,93	6,74	6,80
30	6,27	6,09	6,20



4.- Ensayos:

4.2.- Concentración





4.- Ensayos:

4.3.-Viscosidad

VISCOSIDAD APARENTE (mPa · s)

a t_0 y a 100 s^{-1}

Flujo pseudoplastico

Valor 1	Valor 2	Valor 3	Valor medio	Desv. Estándar
92.05	92.3	92.36	92.24	0.164

Flujo pseudoplástico

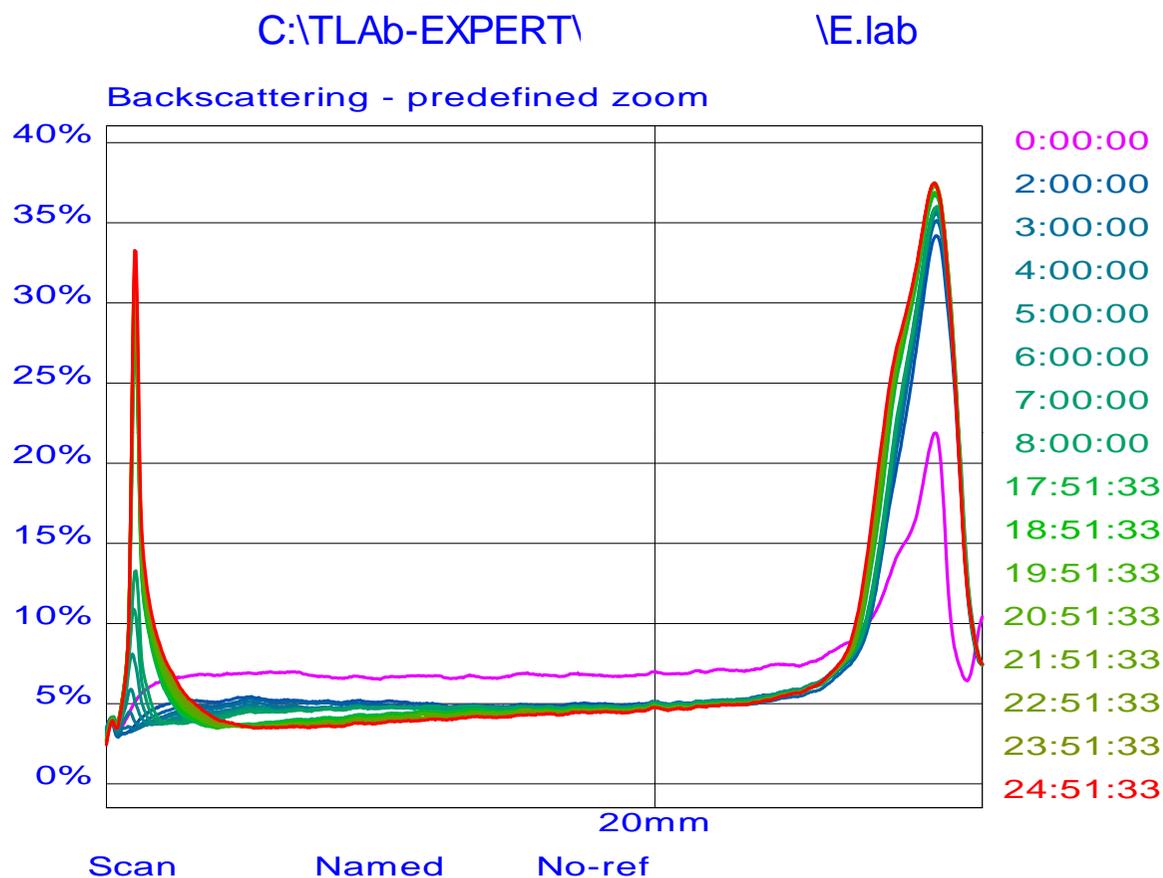
a t_{30} y a 100 s^{-1}

124.8	130.8	123.0	126.20	4.084



4.- Ensayos:

4.4.-Estabilidad Optica



Sedimentación y Flotación



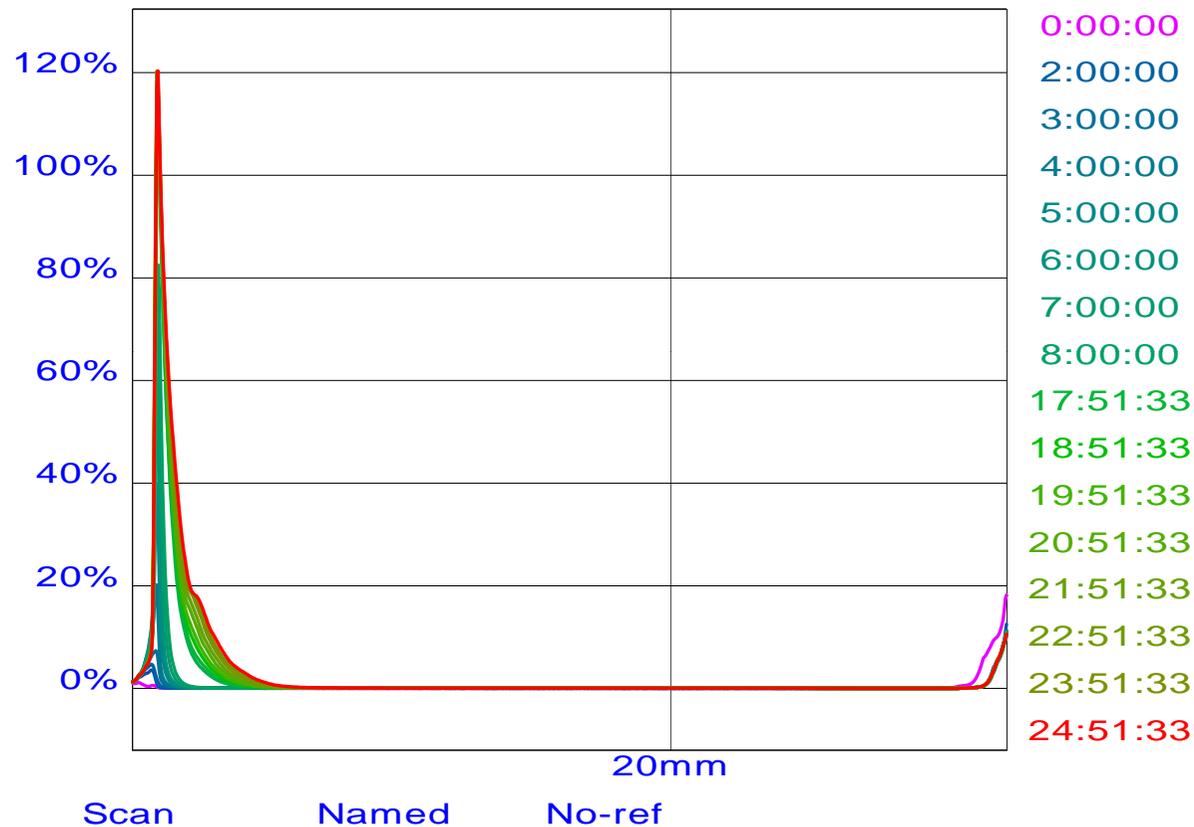
4.- Ensayos:

4.4.-Estabilidad Optica

C:\TLab-EXPERT

E.lab

Transmission - predefined zoom



Sedimentación y Flotación

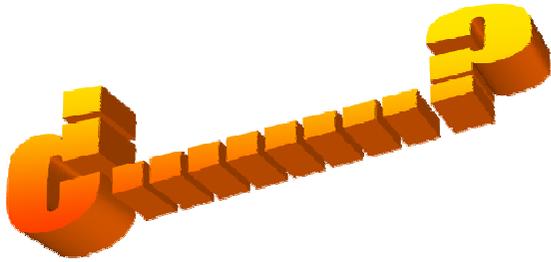
Espiridactona

Dra. Clares



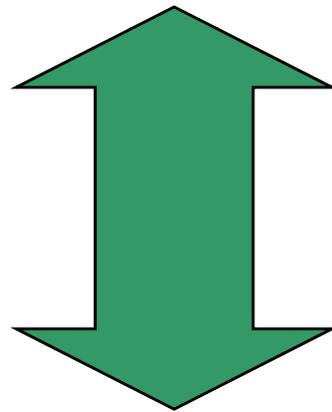
Conclusiones Espironolactona

- El pH aumenta con el tiempo hasta valores próximos a la neutralidad favoreciendo la posible degradación del p.a.
- A partir del día 7 la concentración aumenta y ello podría deberse a la aparición de metabolitos, NO encontrando diferencias significativas en el tiempo o temperatura.
- Los valores de viscosidad aumentan con el tiempo, presentando un comportamiento pseudoplástico.
- El sistema muestra fenómenos de flotación y sedimentación que pueden subsanarse con la agitación o la incorporación de algún humectante apto para uso pediátrico.



pH > 4.5Inestabilidad

Pramar Y, Gupta VD. Preformulation studies of spironolactone: effect of pH, two buffer species, ionic strength, and temperature on stability. *J Pharm Sci* 1991; 90: 551-3.



DEGRADACIÓN

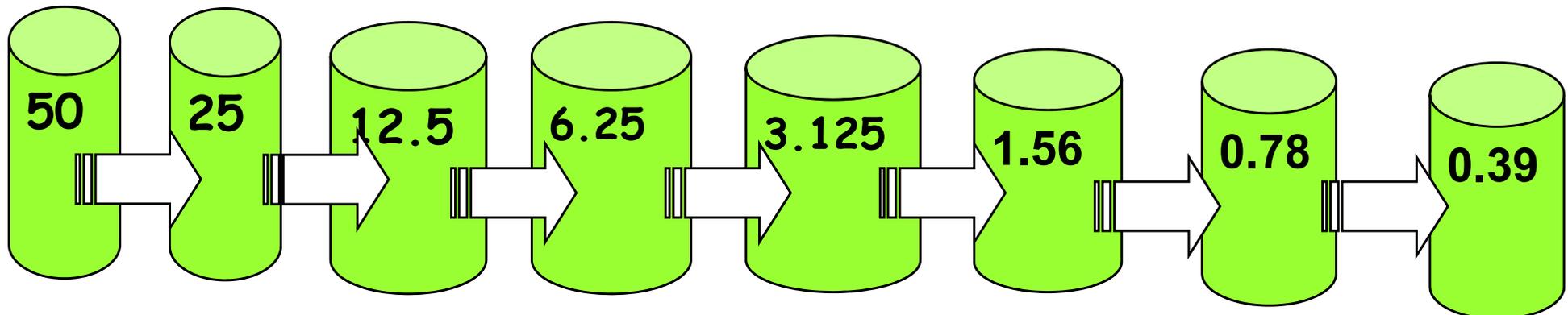
Aumento del pH debido al conservante



3.- Validación Método Analítico

λ max: 242.1nm

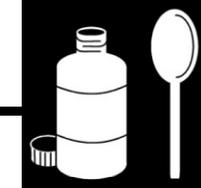
Intervalo Concentraciones ($\mu\text{g/ml}$):



Espiridactona



Desarrollo de Formulaciones Pediátricas



n= 6

areas						
$\mu\text{g/ml}$	R1	R2	R3	R4	R5	R6
50	7629506	7573791	7293999	8044473	7722212	7097900
25	3798265	3810448	3685050	3946396	3848215	3589971
12,5	1893406	1760335	1832382	2011713	1964291	1805414
6,25	934045	975479	919276	988597	985136	915085
3,125	462725	499201	462883	493466	507665	463355
1,56	234220	251999	230161	243804	256576	237245
0,78	117284	137457	116235	122209	128332	118590
0,39	58852	68031	59245	63974	65845	59378

Espiridactona



Desarrollo de Formulaciones Pediátricas



	R1	R2	R3	R4	R5	R6
Slope	152000 ± 301.4	150000 ± 284	147200 ± 199.6	158300 ± 701.0	153700 ± 688.3	143300 ± 283.6
Y-intercept	-6206 ± 3289	8630 ± 31000	272.9 ± 2178	2594 ± 7648	18520 ± 7510	11660 ± 3094
X-intercept	0,04082	-0,05752	-0,001854	-0,01639	-0,1204	-0,08137
1/slope	0,000006577	0,000006665	0,000006792	0,000006318	0,000006504	0,000006979
95% Confidence						
Slope	Perfect line	142700 to 157300	Perfect line	Perfect line	152000 to 155500	Perfect line
Y-intercept	Perfect line	-71080 to 88340	Perfect line	Perfect line	-790.6 to 37830	Perfect line
Goodness of Fit						
r ²	1	0,9982	1	0,9999	0,9999	1
Sy.x	6616	62370	4382	15390	15110	6225
F		2788			49890	
DFn, DFd	1.000, 5.000	1.000, 5.000	1.000, 5.000	1.000, 5.000	1.000, 5.000	1.000, 5.000
P value		< 0.0001			< 0.0001	
Deviation from zero?	Perfect line	Significant	Perfect line	Perfect line	Significant	Perfect line

Espiridactona

Desarrollo de Formulaciones Pediátricas



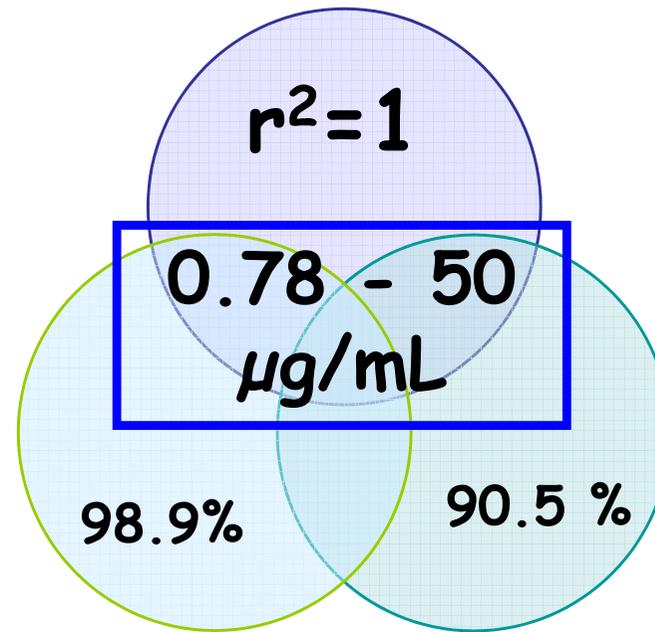
Conc Teórica	Media	DS	EE %	C.V. %
50	50,017	0,104	-0,03533	0,207
25	25,0003	0,223	-0,0013	0,894
12,5	12,402	0,384	0,777	3,101
6,25	6,280	0,089	-0,490	1,429
3,125	3,158	0,069	-1,083	2,192
1.56	1,574	0,045	-0,946	2,882
0.78	0,786	0,074	-0,824	9,454

Espiridactona



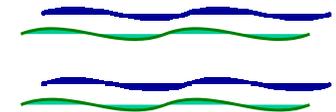
Programa: GraphPad Prism

Lineal



Exacto

Preciso



Desarrollo de Formulaciones Pediátricas



	Prom	Desv. Est
Límit Detec.	0.22	0.26
Límit Quant.	0.68	0.79



4.- Ensayos:

4.1.- pH

pH

DIAS	4°C	20°C	40°C
0	5,42	5,42	5,42
7	6,93	7	6,75
15	6,65	6,56	6,55
30	6,57	6,20	6,07

No Diferencias



4.- Ensayos:

4.2.-Concentración

Concentración de espironolactona (mg/ ml)

DIAS

4 °C

20 °C

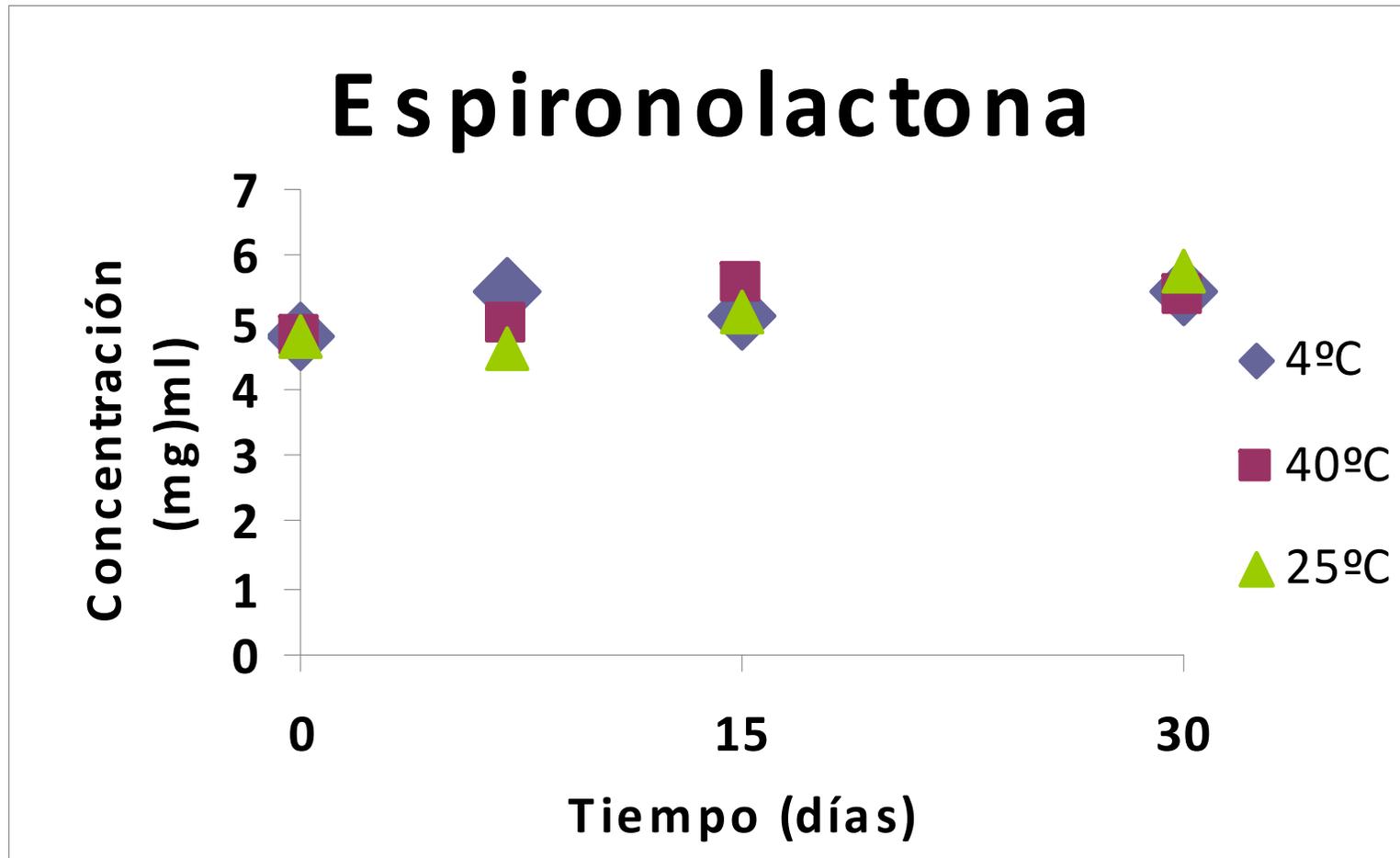
40 °C

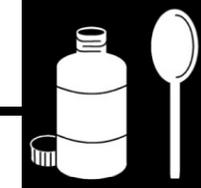
	conc	conc	conc
0	4,78	4,78	4,78
7	5,45	4,61	4,99
15	5,11	5,14	5,58
30	5,44	5,79	5,41



4.- Ensayos:

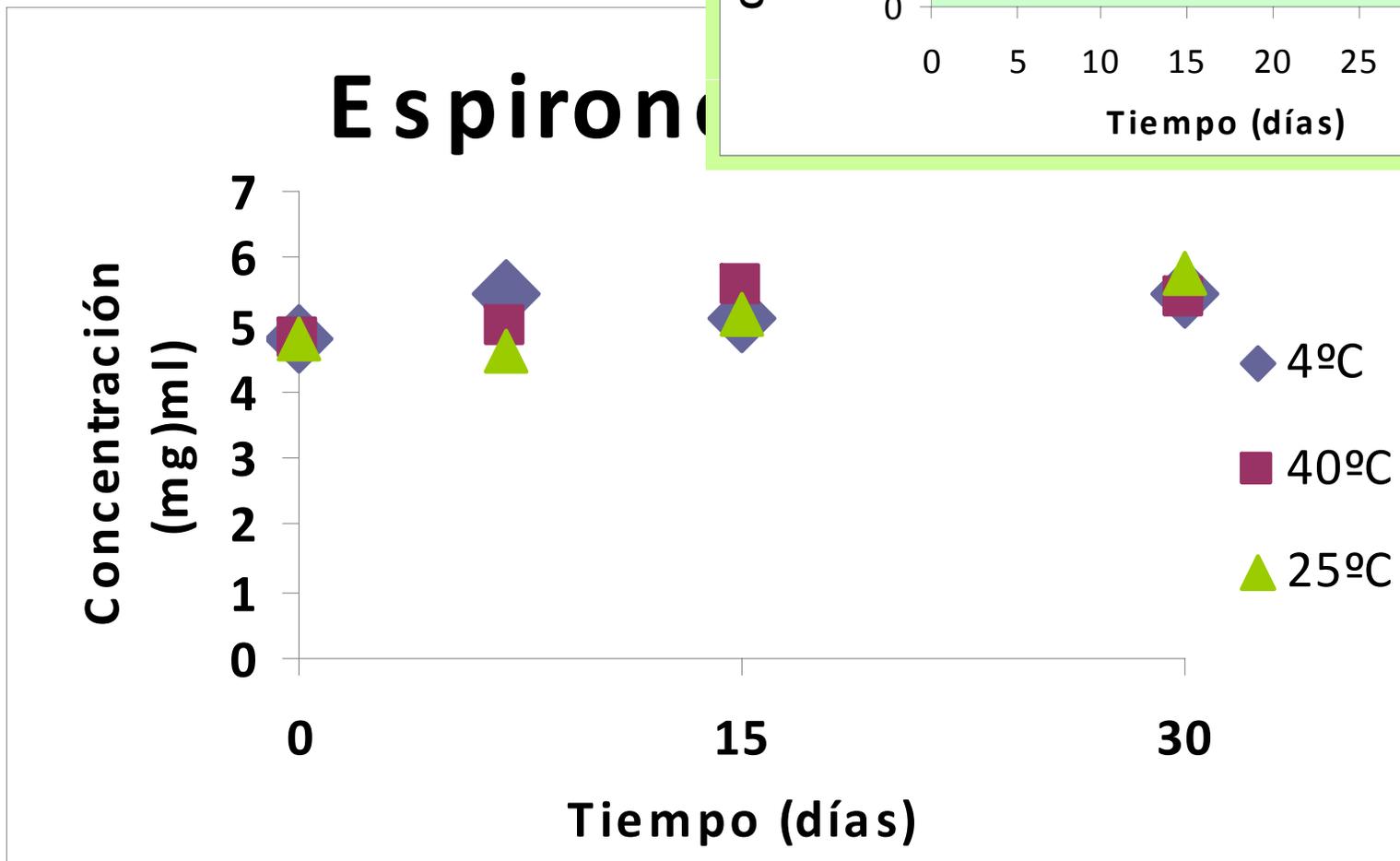
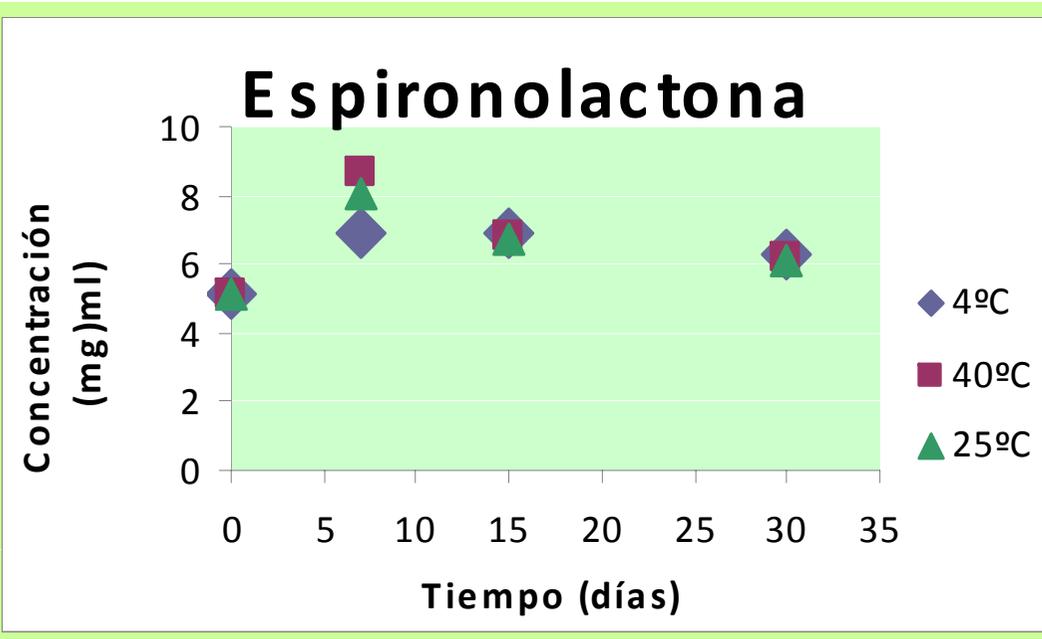
4.2.-Concentración





4.- Ensayos:

4.2.-Concen





4.- Ensayos:

4.2.- Concentración

Kruskal-Wallis test

No diferencias

Tukey's Multiple Comparison Test

D7-25 °C vs D15-40 °C

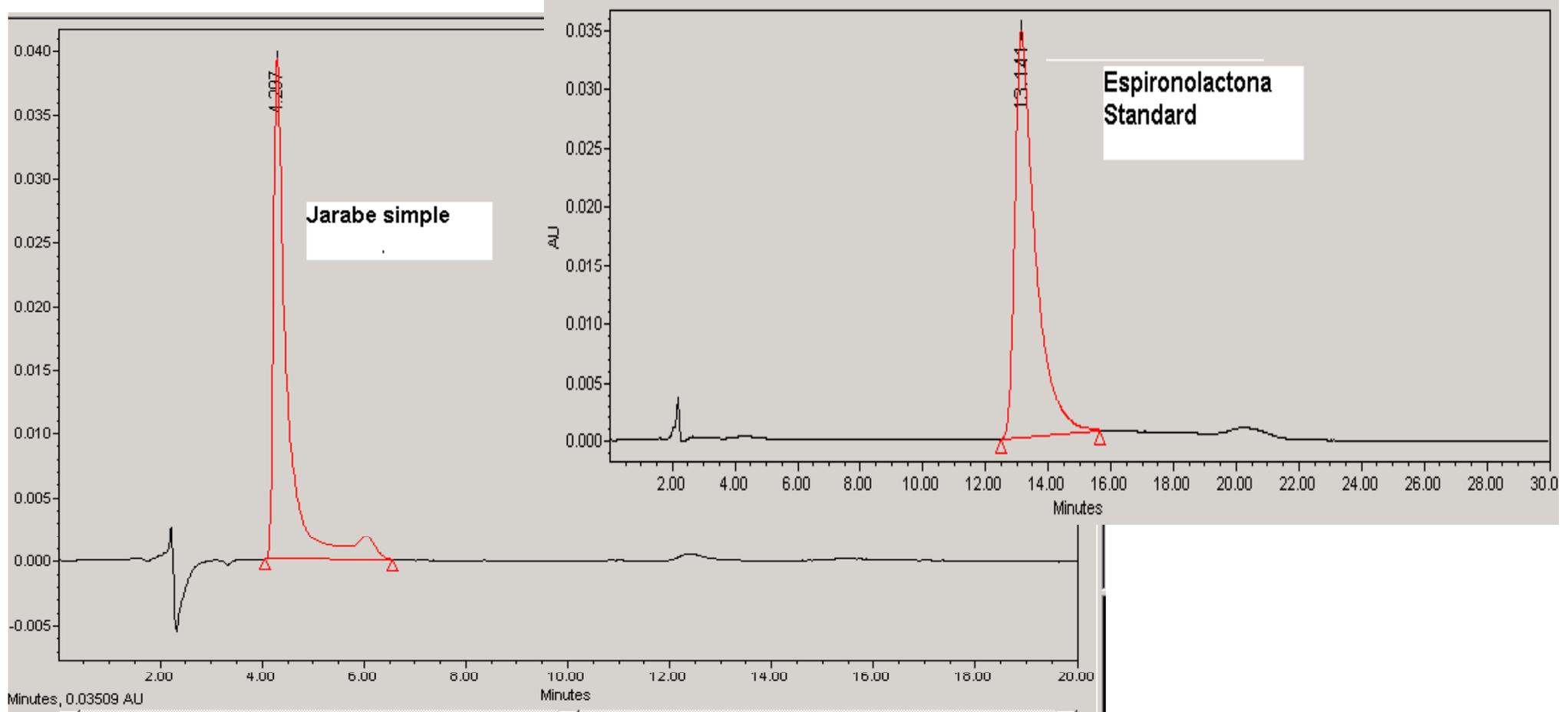


Desarrollo de Formulaciones Pediátricas



4.- Ensayos:

4.2.- Concentración



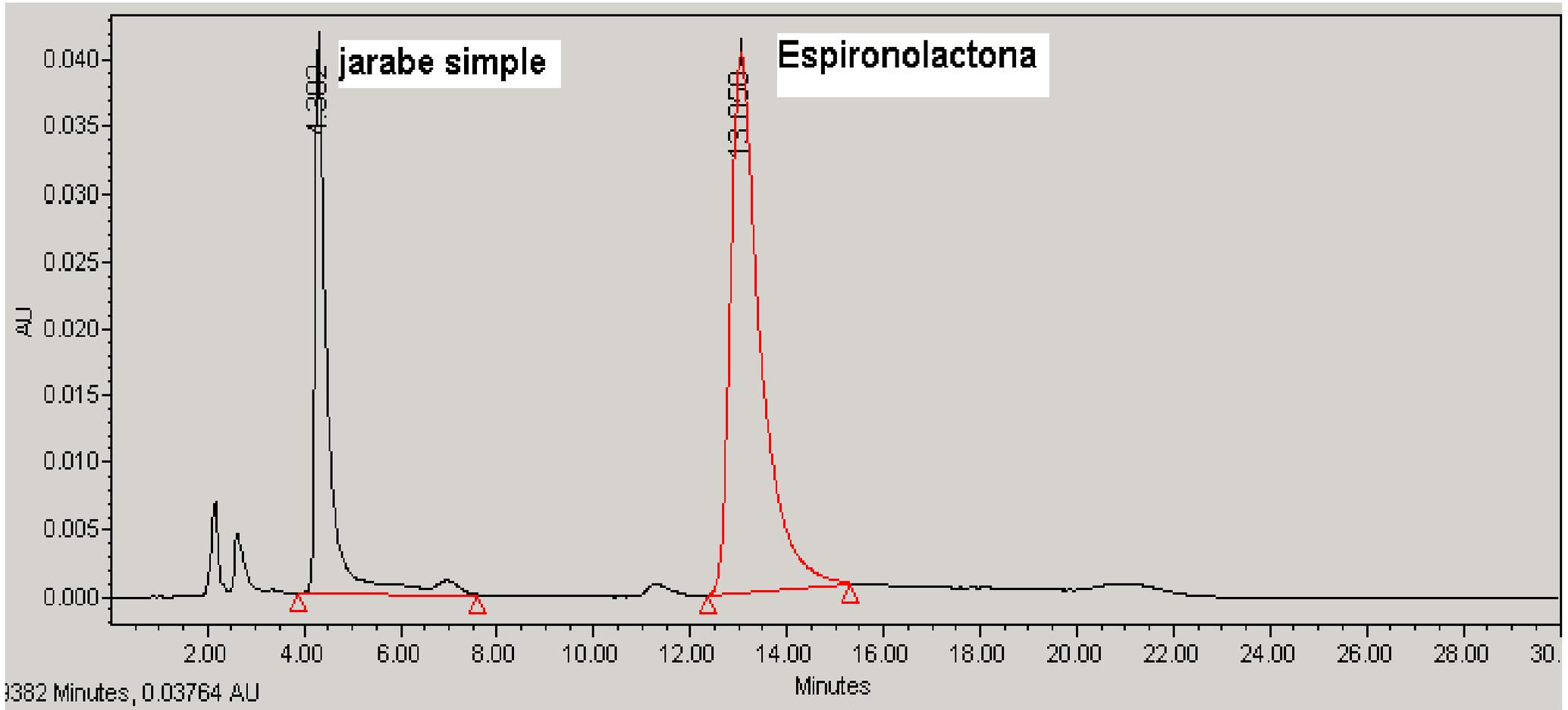
Espironolactona

Dra. Clares



4.- Ensayos:

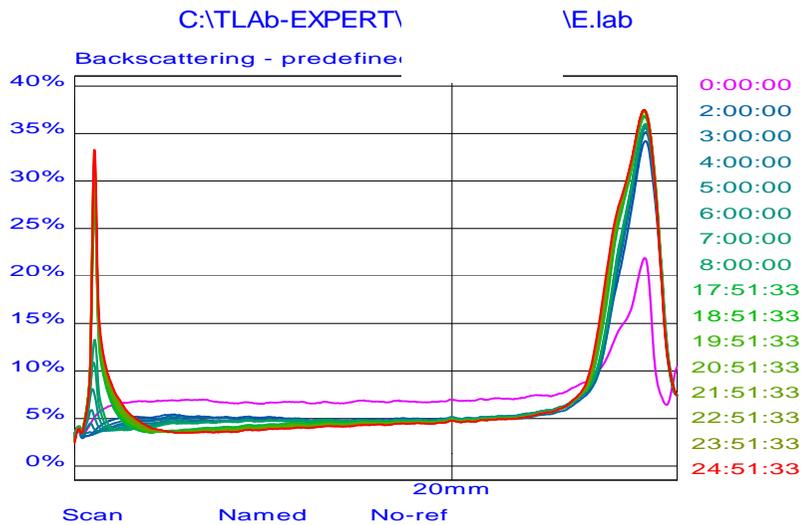
4.2.- Concentración



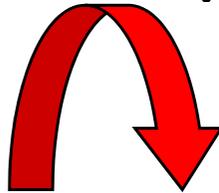


4.- Ensayos:

4.4.-Estabilidad Optica y m.o



Sedimentación y Flotación

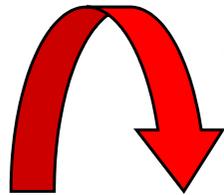


NO HOMOGNEO



4.- Ensayos:

4.4.-Estabilidad Optica y m.o



ALICUOTA

NO HOMOGENEO

¿Dosis Homogénea?



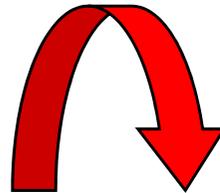


4.- Ensayos:

4.4.-Estabilidad Optica y m.o



Sedimentación y Flotación



HOMOGENEIDAD

Desarrollo de Formulaciones Pediátricas



Espirondactona

Dra. Clares

Desarrollo de Formulaciones Pediátricas



Espironolactona

Dra. Clares

Desarrollo de Formulaciones Pediátricas



Espirondactona

Dra. Clares



Conclusiones Espironolactona

- El **pH** aumenta con el tiempo hasta valores próximos a 6 no existiendo diferencias estadísticamente significativas.
- Tras 30 días de estudio la **concentración** de p.a se mantiene constante sin mostrar diferencias significativas respecto al tiempo o temperatura de conservación.
- Al principio la **viscosidad** es similar a fluidos newtonianos y deriva a pseudoplástica a los 30 días.
- Los fenómenos de **flotación y sedimentación** se mantienen tras la administración de un 10 % de Glicerina aunque proporciona homogeneidad a la muestra.



Aurosenmida



2.- Recogida de Datos y Formulación Unificada

2.1. Concentración: 2 mg/ml (11/15 H)

2.2. Formulaciones

8 formulas a partir del inyectable

2 jarabe simple

3 solución tampón fosfatos

4 solución tampón simple



2.- Formulación Propuesta

1Furosemida Ph.Eur.	2mg	
2Nipagin sódico	0,68mg	
3Nipasol sódico	0,34mg	
4Sodio fosfato 12 hidratos	68,4mg	
5Acido cítrico monohidratado	0,58mg	
6Jarabe simple	0,4ml	
7Agua purificada		0,56ml

PROCEDIMIENTO

Se disuelven 2, 3, 4, 5 en aproximadamente la mitad del agua.

Tapar el recipiente con papel de aluminio y añadir 1.

Agitar hasta total disolución.

Añadir 6 y enrasar con 7.

Homogeneizar durante unos minutos.

Filtrar.

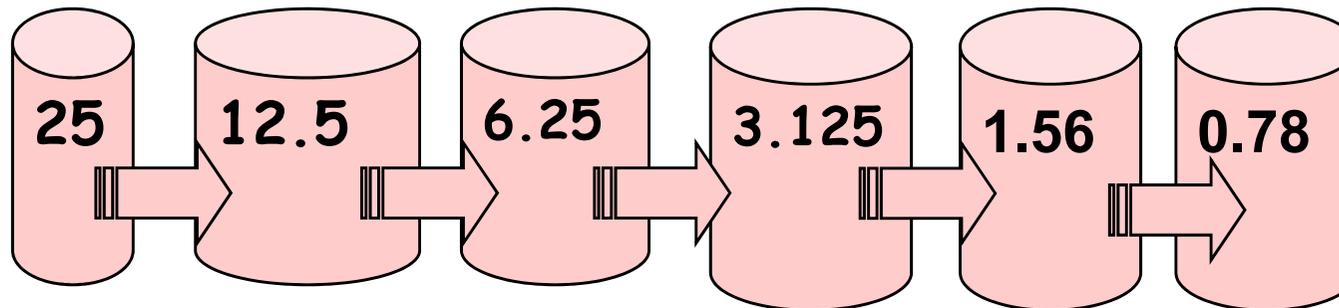




3.- Validación Método Analítico

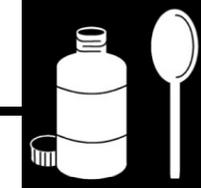
λ max: 271.5nm

Intervalo Concentraciones ($\mu\text{g/ml}$):





Desarrollo de Formulaciones Pediátricas



n= 8

CONCENTRACION (mcg/ml)	RECTA 1	RECTA 2	RECTA 3	RECTA 4	RECTA 5	RECTA 6	RECTA 7	RECTA 8
50	2,2065	2,3062	2,2041	2,2545	2,276	2,2481	2,256	2,2232
25	1,3483	1,3097	1,3323	1,3709	1,3856	1,3417	1,3641	1,3719
12,5	0,6706	0,6487	0,6876	0,6937	0,7018	0,696	0,7019	0,701
6,25	0,3292	0,2887	0,3375	0,3424	0,3506	0,3451	0,352	0,3475
3,125	0,1525	0,1184	0,165	0,1674	0,172	0,1696	0,1772	0,1697
1,5625	0,0639	0,0248	0,0749	0,0807	0,0865	0,0816	0,1024	0,0824
0,78125	0,0241	-0,0196	0,0331	0,0377	0,042	0,0365	0,0491	0,0408
0,3906	0,0067	-0,0083	0,0108	0,0167	0,0221	0,0129	0,0241	0,0154
0,1953	-0,0105	-0,0096	0,0003	0,014	0,0112	0,005	0,0126	0,0037

Desarrollo de Formulaciones Pediátricas



	ABS R3	ABS R4	ABS R5	ABS R6	ABS R7	ABS R8
Goodness of Fit						
r^2	0.9996	0.9999	1.000	0.9996	0.9998	0.9998
Sy.x	0.009838	0.004693	0.003611	0.01070	0.007761	0.006725
Is slope significantly non-zero?						
F	15740			13410	25790	35340
DFn, DFd	1.000, 6.000	1.000, 6.000	1.000, 6.000	1.000, 6.000	1.000, 6.000	1.000, 6.000
P value	< 0.0001			< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Deviation from zero?	Significant	Perfect line	Perfect line	Significant	Significant	Significant
Data						
Number of X values	8	8	8	8	8	8
Maximum number of Y replicates	1	1	1	1	1	1
Total number of values	8	8	8	8	8	8
Number of missing values	0	0	0	0	0	0
Runs test						
Points above line	3	3	2	3	3	3
Points below line	5	5	6	5	5	5
Number of runs	3	4	3	3	5	5
P value (runs test)	0.1429	0.4286	0.2857	0.1429	0.7143	0.7143
Significantly nonlinear?	Not Significant					

Desarrollo de Formulaciones Pediátricas

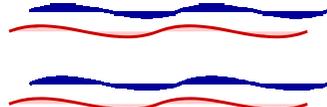
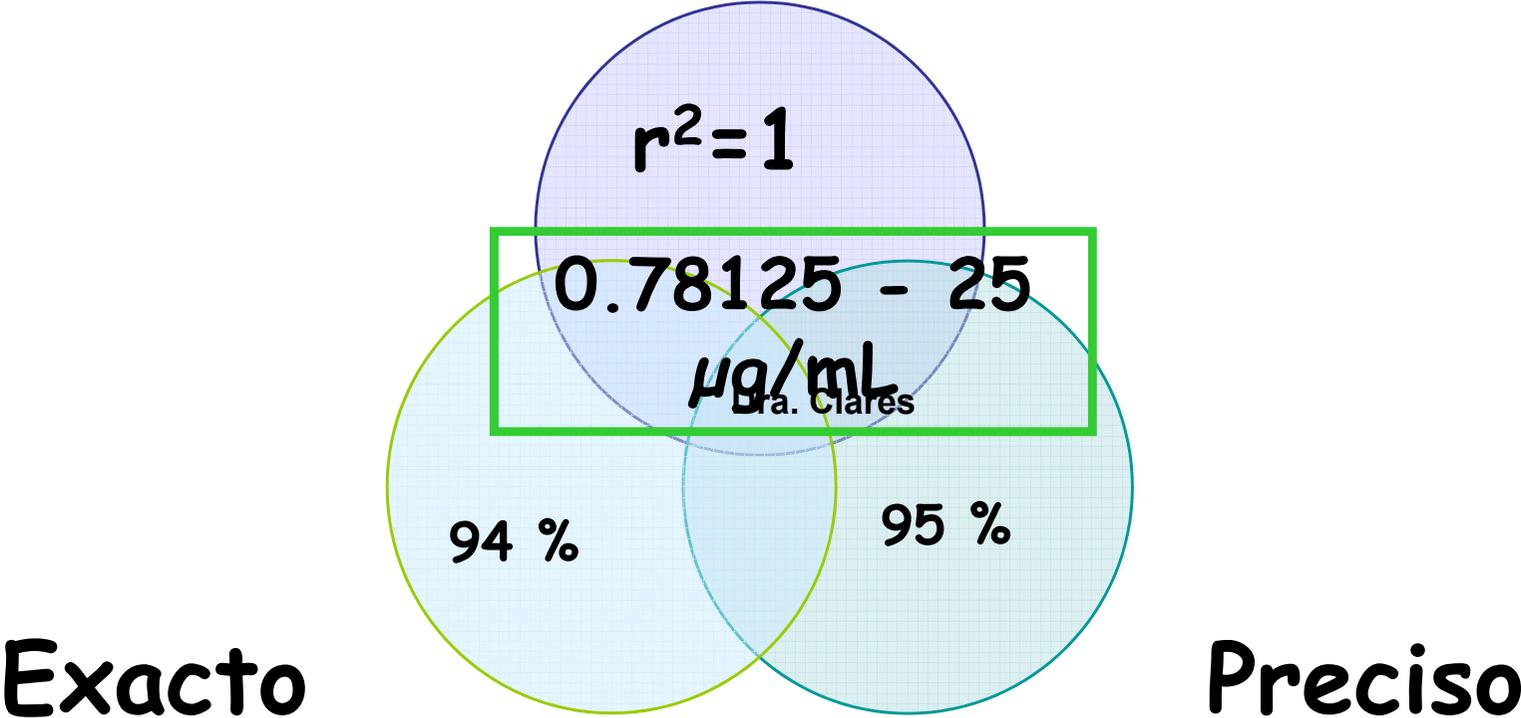


Conc Teórica	Media	DS	EE %	C.V. %	
25	24,86	0,064	0,533	0,259	
12,5	12,738	0,102	-1,910	0,806	
6,25	6,324	0,047	-1,195	0,749	
3,125	3,115	0,035	0,298	1,141	
1,5625	1,555	0,082	0,437	5,303	
0,781	0,735	0,028	5,833	3,938	



Programa: GraphPad Prism

Lineal



Desarrollo de Formulaciones Pediátricas



	Prom	Desv. Est
Límit Detec.	0,1980	0,085
Límit Quant.	0,60	0,26



4.- Ensayos:

4.1.- pH

DIAS	pH		
	4°C	20°C	40°C
0	7,6	7,6	7,6
7	7	7.4	7.2
15	7.59	7.62	7.49
30	7.55	7.56	7.47



4.- Ensayos:

4.2.-Concentración

Concentración de Furosemida (mg/ml)

DIAS

4 °C

20 °C

40 °C

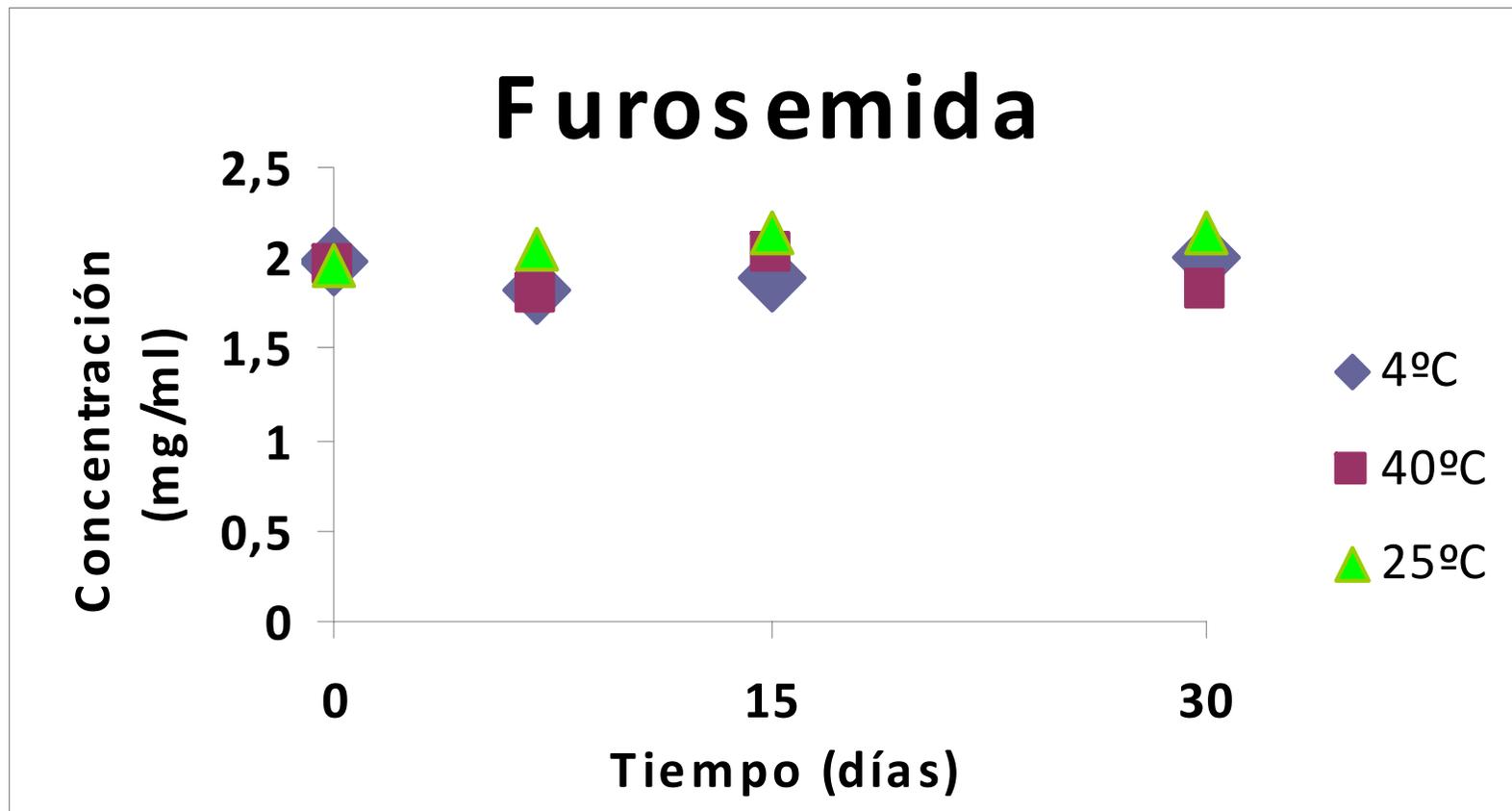
	conc	conc	conc
0	1,97	1,97	1,97
7	1,99	2,05	1,95
15	1,81	2,14	1,80
30	1.89	2.14	2,03

No Diferencias



4.- Ensayos:

4.3.- Viscosidad





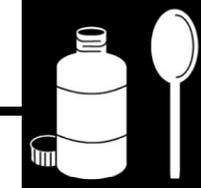
4.- Ensayos:

4.3.-Viscosidad

VISCOSIDAD APARENTE (mPa·s) a t_0 y a 100 s^{-1}

Valor 1	Valor 2	Valor 3	Valor medio	
42.55	44.24	45.96	44.25	0d
31.36	37.45	41.47	36.76	30d

Flujo pseudoplástico, no tixotrópico



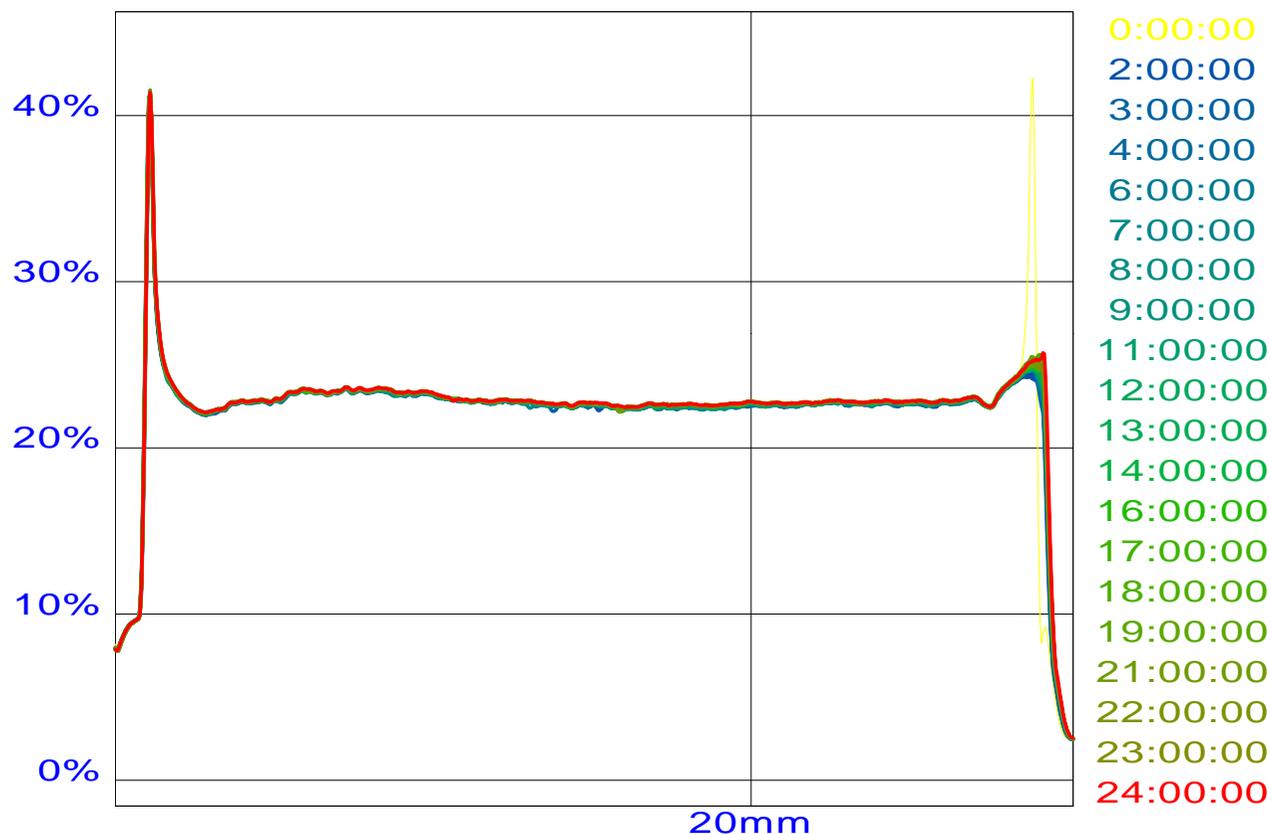
4.- Ensayos:

4.4.-Estabilidad Optica

C:\TLAb-EXPERT\

\F.lab

Backscattering - predefined zoom



Scan

Named

No-ref



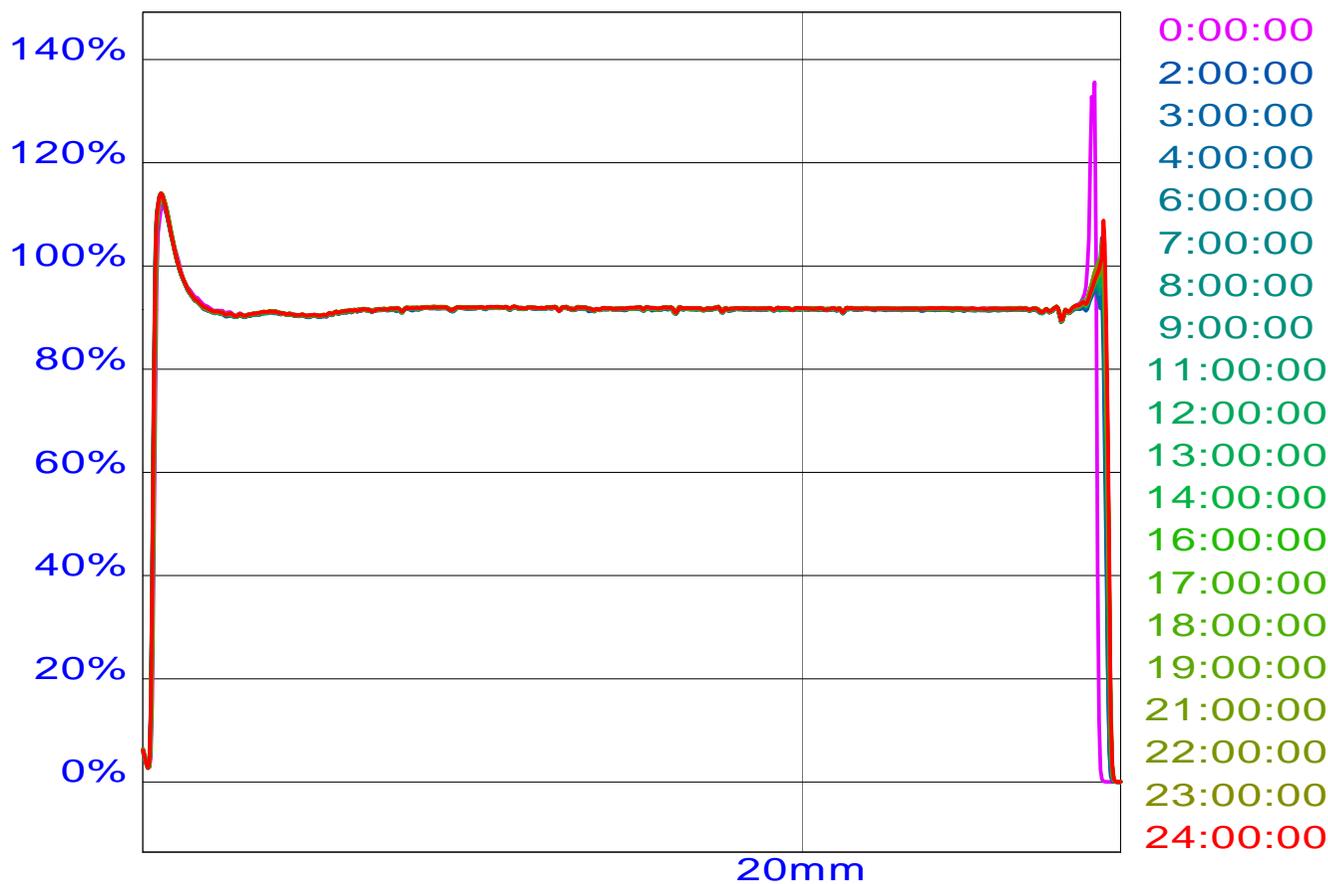
4.- Ensayos:

4.4.-Estabilidad Optica

C:\TLab-EXPERT\

\F.lab

Transmission - predefined zoom



Scan

Named

No-ref



Conclusiones Aurosemida

- El pH se mantiene constante y próximo a la neutralidad
- La concentración se mantiene constante no encontrando diferencias significativas en el tiempo o temperatura durante 30 días.
- La viscosidad es similar a fluidos pseudoplástico no tixotrópicos y se mantiene dentro de los límites establecidos.
- El sistema se mantiene homogéneo en cuanto a fenómenos de dispersión de sus partículas



Hydrocortisone



2.- Recogida de Datos y Formulación Unificada

2.1. Concentraciones: 1 mg/ml (8/10mp; 2/10 cp Hosp)

2.2. Forma Fca: 8 Suspensiones
2 Soluciones

2.3. Formulaciones
8 Excipientes sencillos

2 Excipientes complejos (Ora Plus/Ora Sweet)



2.- Formulación Propuesta

Hidrocortisona base.....	100 mg
*Alcohol de 70.....	10 ml
Glicerina	10 ml
Jarabe simple c.s.p.....	100 ml

*Equivalen a 7,1 ml de alcohol de 95. Cantidad, que está por debajo de la admitida por la Academia Americana de Pediatría.





2.- Formulación Propuesta

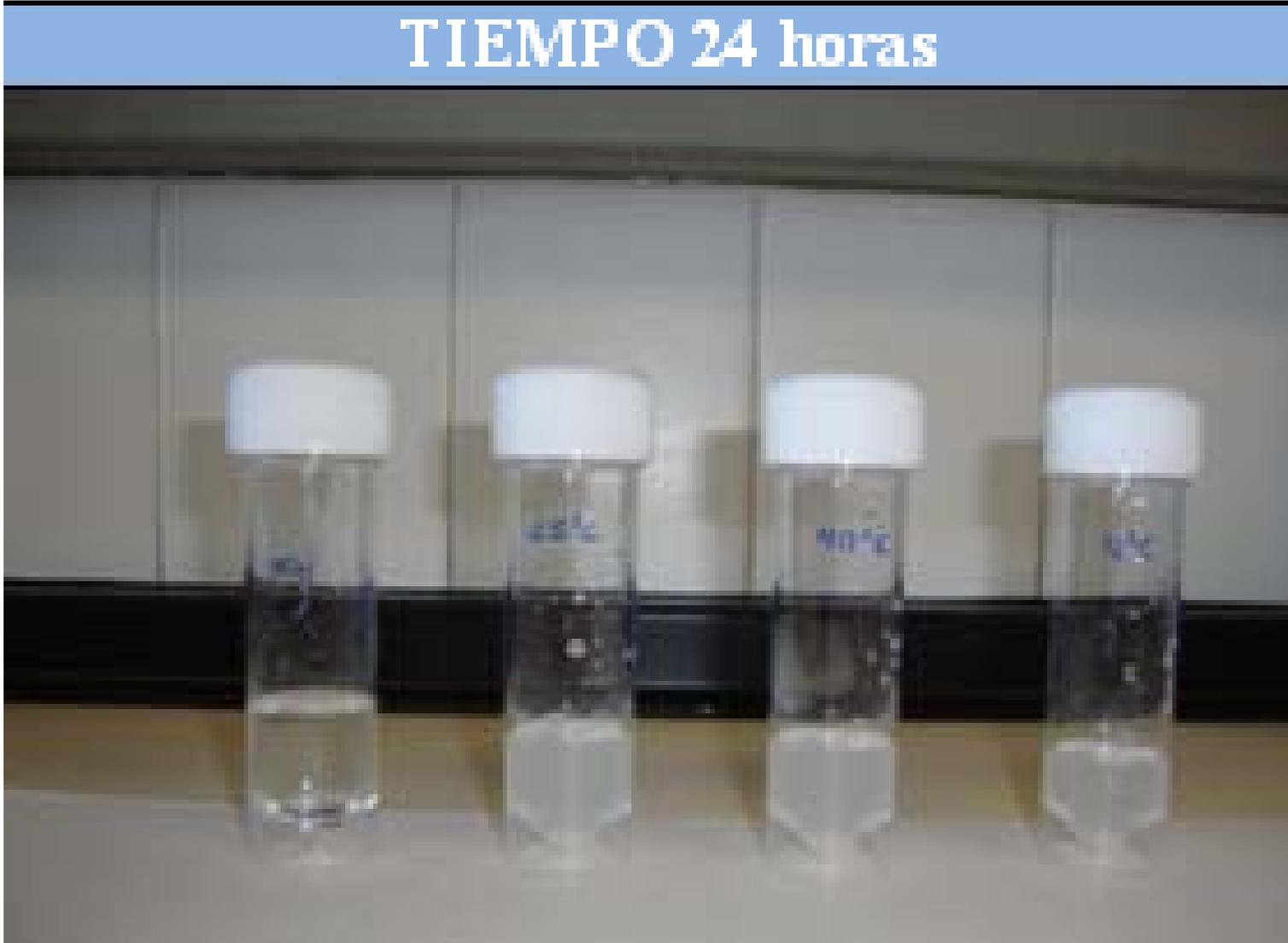
MODUS OPERANDI

- 1.- Pesar la cantidad de polvo correspondiente, teniendo en cuenta la riqueza del mismo y pasarlo a un vaso de precipitado aforado a 100 ml.
- 2.- Humedecer el polvo con unas gotas de alcohol, en cantidad suficiente para formar una pasta espesa, y seguir añadiendo la totalidad sin dejar de agitar.
- 3.- Añadir poco a poco la glicerina sin dejar de agitar.
- 4.- Completar con jarabe simple hasta 100 ml. Agitar bien.
- 5.- Envasar seguidamente en frascos topacio o en jeringas topacio para administración oral.



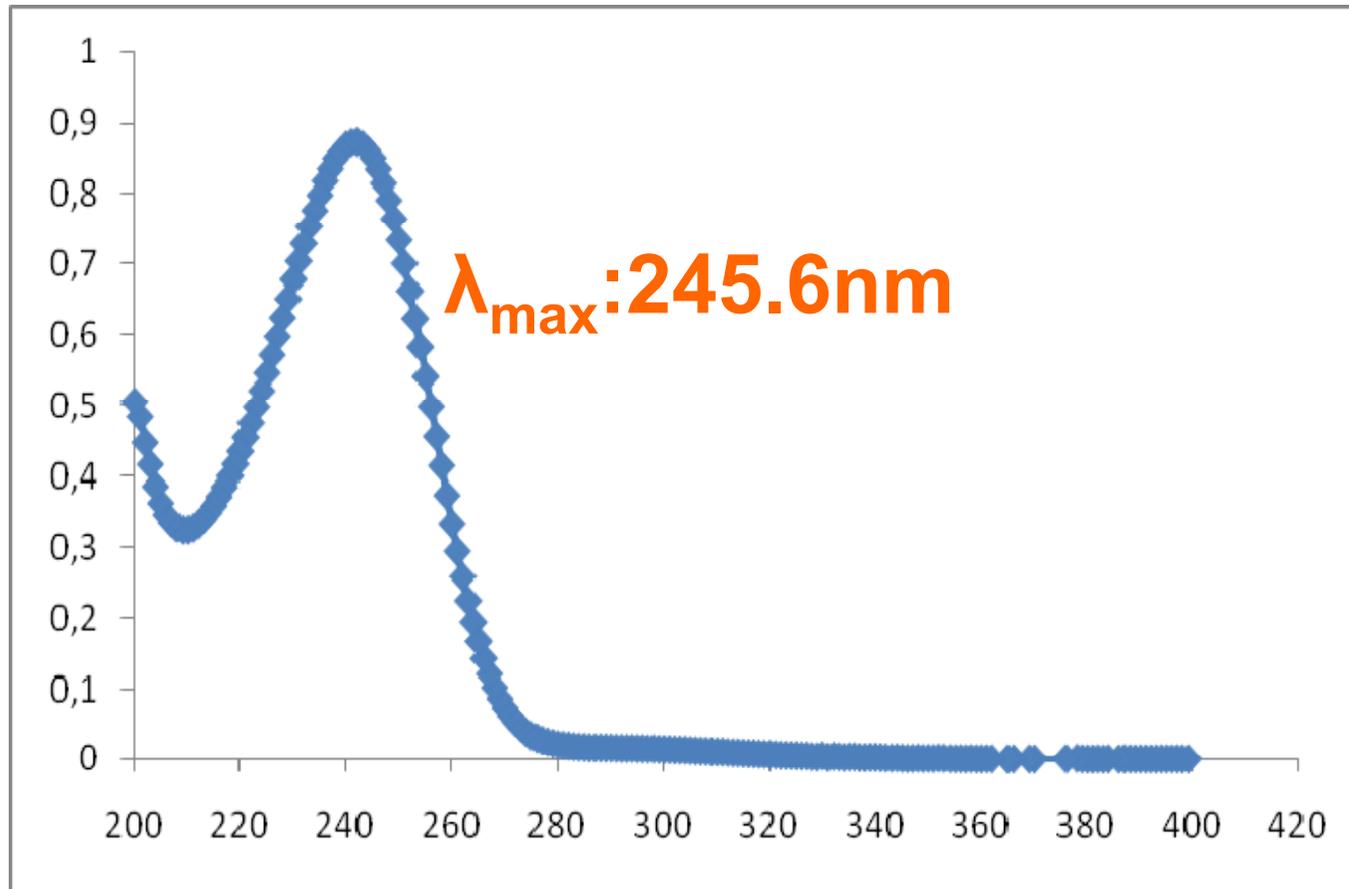


TIEMPO 24 horas



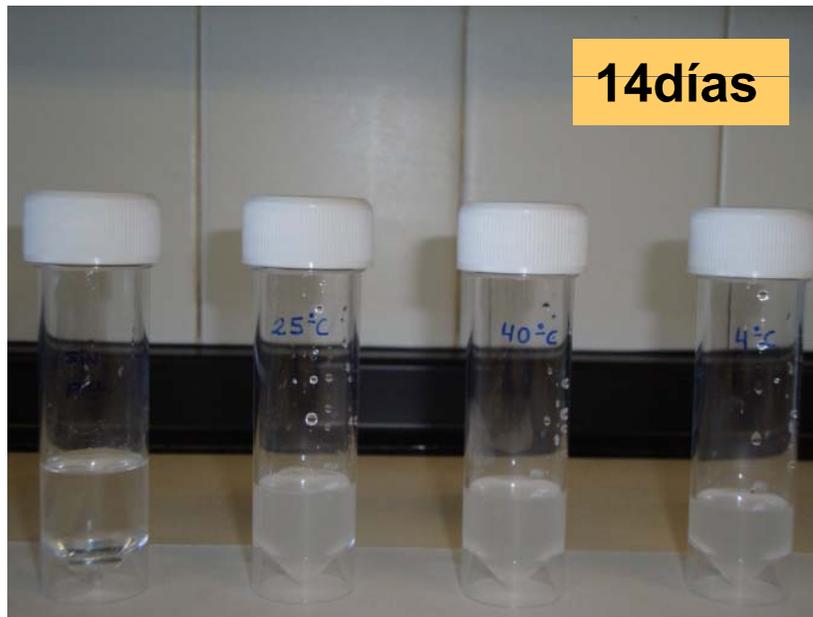
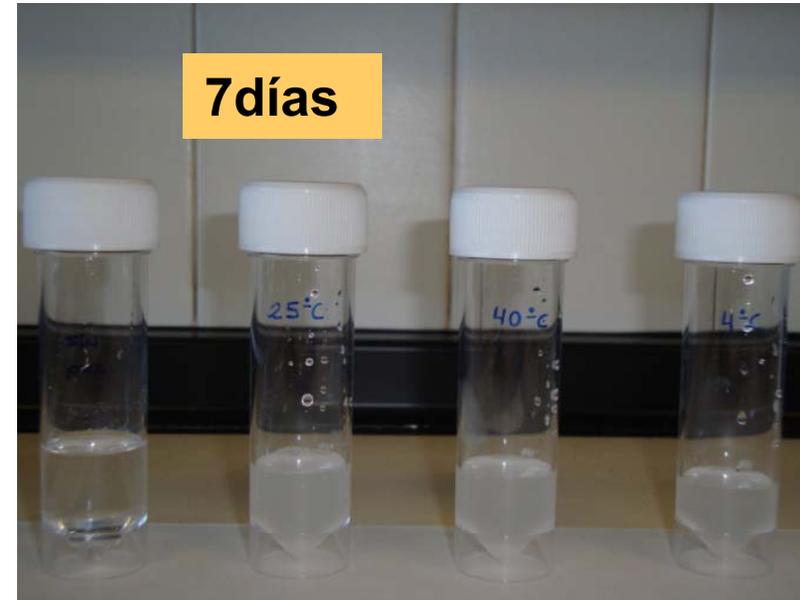
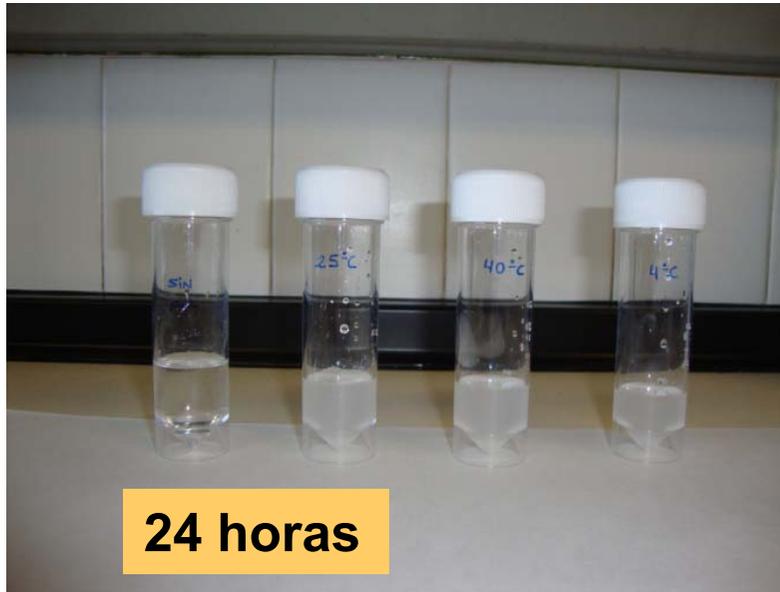


3.- Método Analítico



Rectas Inestables..... (Etanol/Agua:70/30)

Desarrollo de Formulaciones Pediátricas

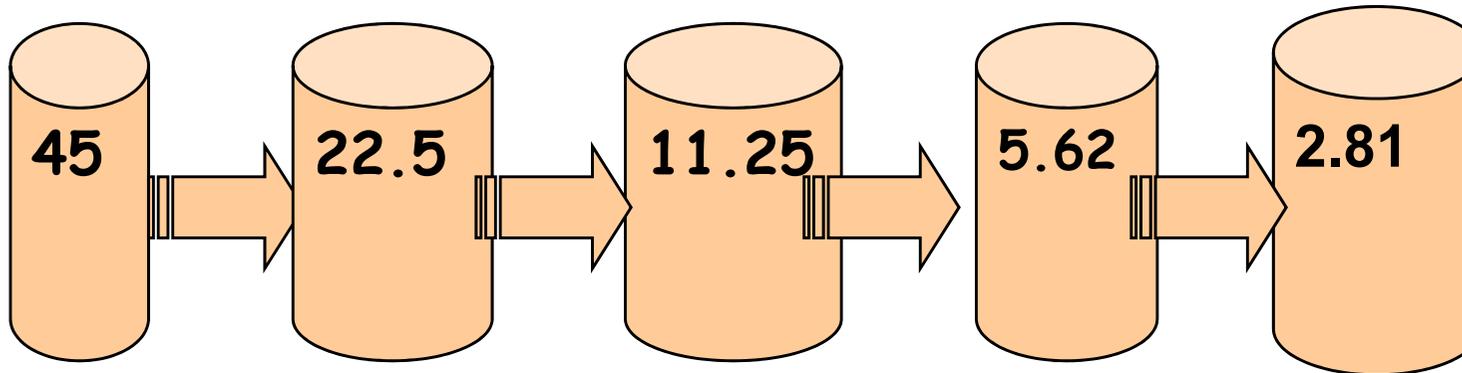




3.- Validación Método Analítico

λ max: 345.6nm

Intervalo Concentraciones ($\mu\text{g/ml}$):





Programa: GraphPad Prism

Lineal

$$r^2 = 1$$

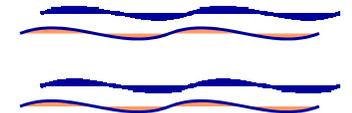
2.81 - 45
 $\mu\text{g/mL}$

90 %

90 %

Exacto

Preciso

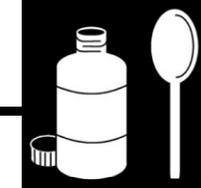


Desarrollo de Formulaciones Pediátricas



	Prom	Desv. Est
Límit Detec.	1.059	0.784
Límit Quant.	3.211	2,378

Desarrollo de Formulaciones Pediátricas



4.- Ensayos:

4.1.- pH

pH

DIAS

4°C

20°C

40°C

0	5.54	5.54	5.54
7	5.37	4.64	4.30
15	5.52	4.28	4.01
30	5.19	4.07	3.75

No Diferencias

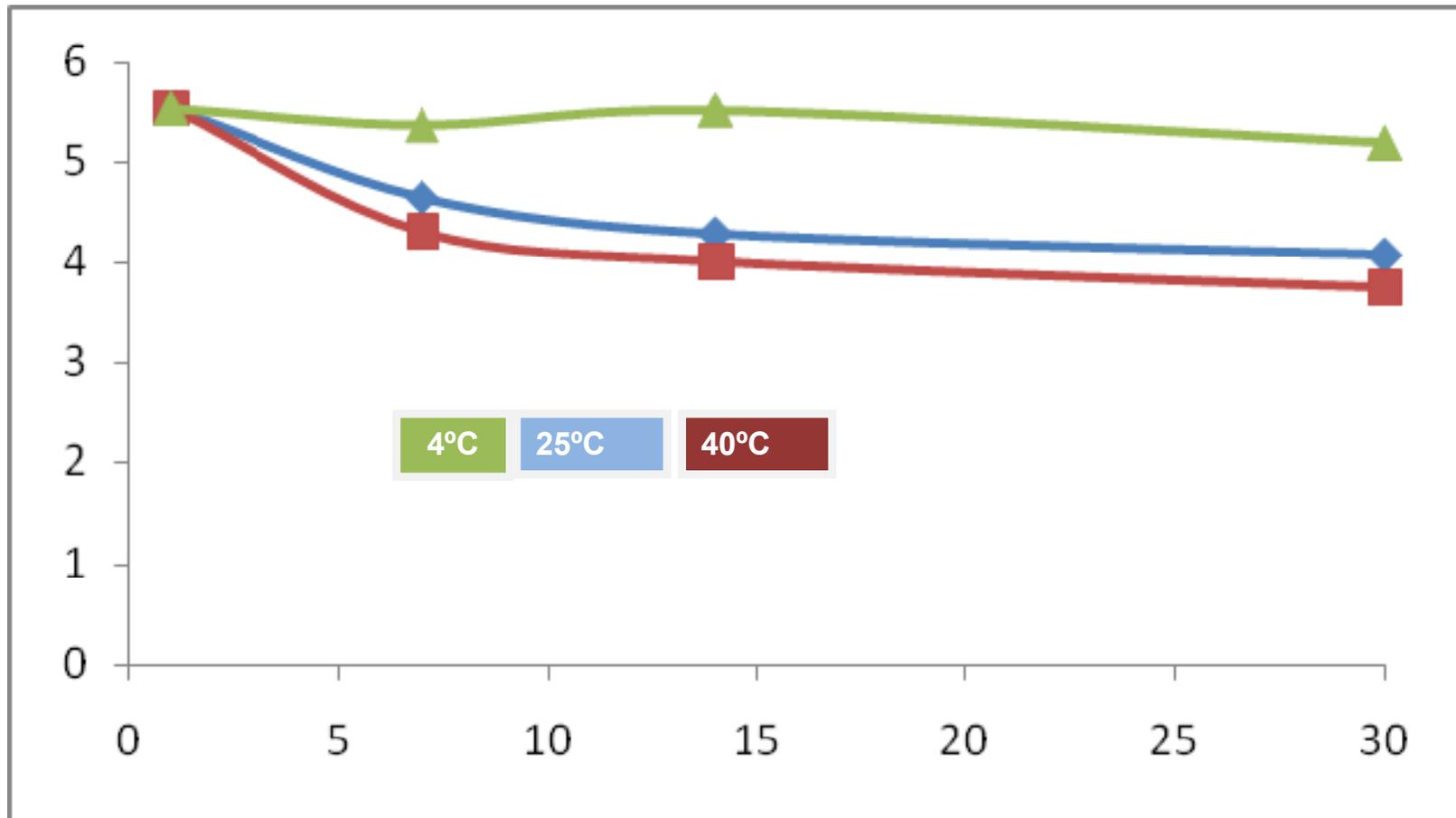
Hidrocortisona

Dra. Clares

Desarrollo de Formulaciones Pediátricas



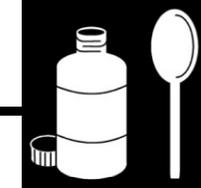
pH



Tiempo (días)

Hidrocortisona

Dra. Clares



4.- Ensayos:

4.2.-Concentración

Concentración de ranitidina (mg/ ml)

DIAS

4 °C

20 °C

40 °C

	conc	SD	conc	SD	conc	SD
0						
7						
15						
30						

Variaciones





4.- Ensayos:

4.3.-Viscosidad

VISCOSIDAD APARENTE (mPa·s) a t_0 y a 100 s^{-1}
0.117-0.124

Comportamiento Newtoniano



Fenobartolol



2.- Recogida de Datos y Formulación Unificada

2.1. Concentraciones: (1mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml y 30 mg/ml) **3 mg/ml**

2.2. Forma Fca: 10/15luminal; 4/15 cp; 1/15 mp
Hosp

2.3. Formulaciones

14 Excipientes sencillos

1 Excipientes complejos (Ora Plus/Ora Sweet)



2.- Formulación Propuesta

Fenobarbital sódico 328,5 mg (= 300 mg base)

Glicerina 20 ml

Sorbitol 30 ml

Agua conservans csp 100 ml





2.- Formulación Propuesta

MODUS OPERANDI

- 1.- Colocar el principio activo pulverizado en el vaso de precipitado, teniendo en cuenta la riqueza del mismo.
- 2.- Añadir la glicerina y agitar bien.
- 3.- Incorporar el sorbitol poco a poco sin dejar de agitar.
- 4.- Completar el volumen hasta 100 ml con el agua conservans, agitando.



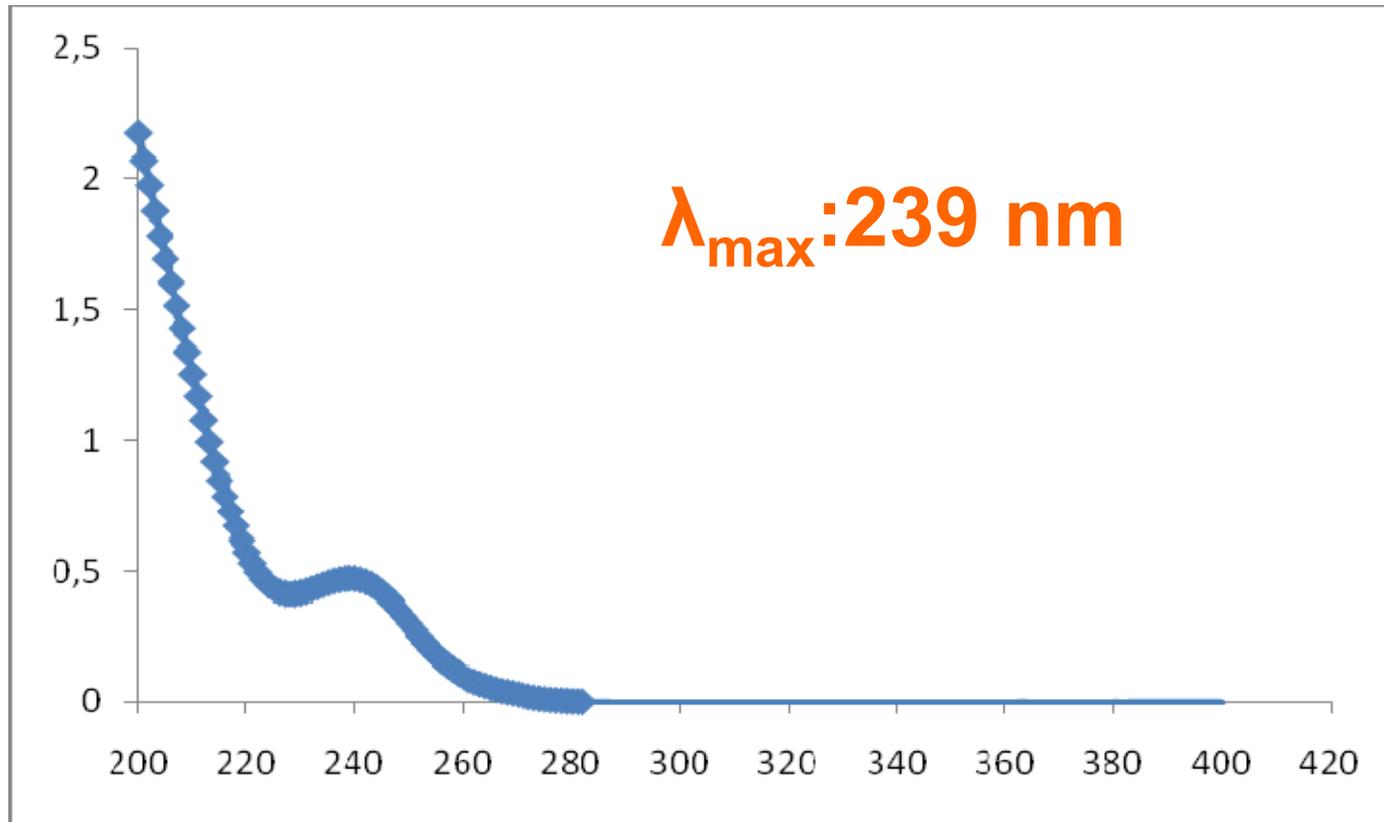


TIEMPO 24 horas

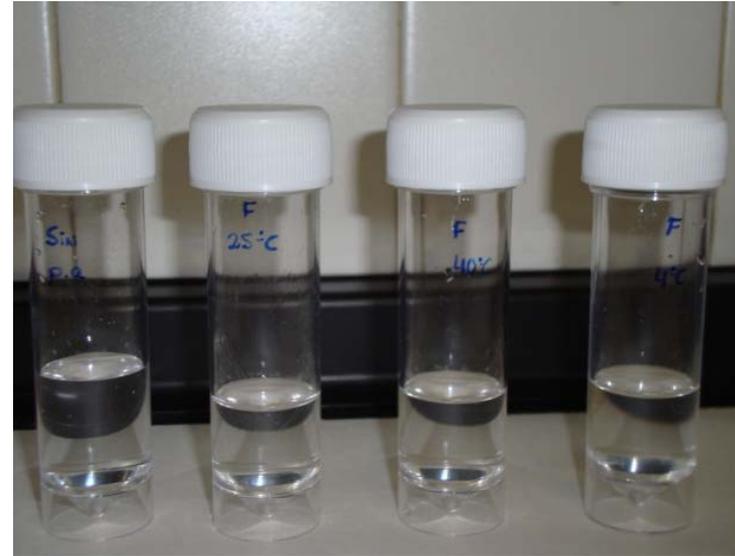




3.- Método Analítico



Desarrollo de Formulaciones Pediátricas





4.- Ensayos:

4.3.-Viscosidad

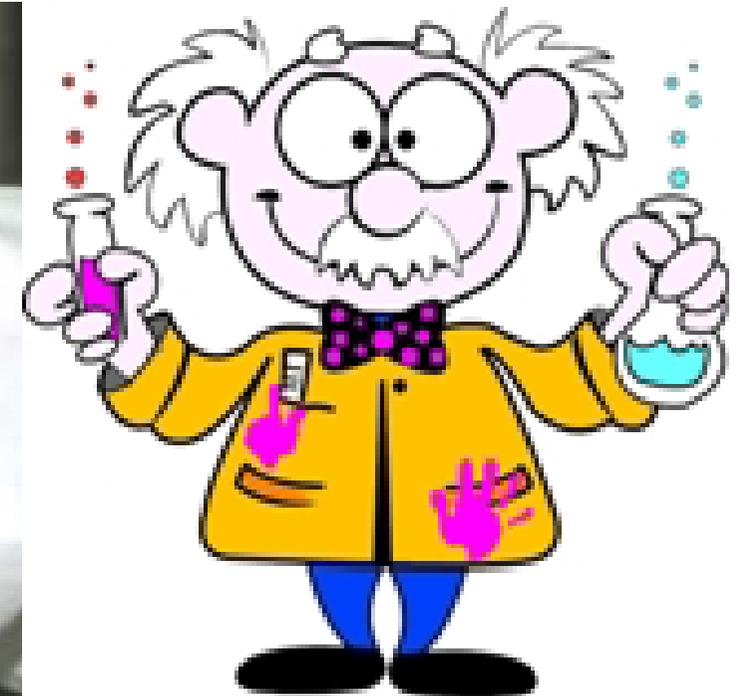
VISCOSIDAD APARENTE (mPa·s) a t_0 y a 100 s^{-1}
0.005

Comportamiento Newtoniano



Muchas gracias

AFA
Farmacéuticos Hospitalarios
Farmacéuticos Comunitarios
Proveedores
CIM
etc.....

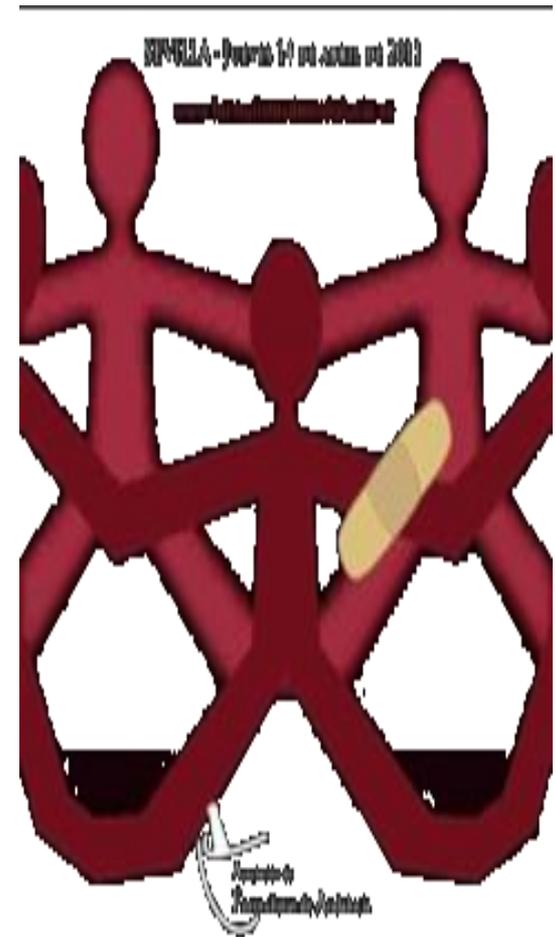


h.s.c



Formulación magistral en dermatología pediátrica.

Necesidades y precauciones.



- ❑ **Dra. M^a Dolores Ruiz López. Responsable laboratorio de galénica del Ilustre Colegio de Farmacéuticos de Málaga**
- ❑ **Lda. Ana Vila García. Farmacéutica comunitaria, Málaga**



**“No existe acto humano
más digno que cuidar a
los niños”**

Pierre Royer

Sevilla, 14 abril 2011

La piel actúa como una interfase entre el medio interno y el medio ambiente.

- Función de Barrera.
- Protección rayos UV.
- Regula líquidos y electrolitos.
- Órgano de percepción.
- Homeotermia.
- Metabolismo Vit. D.
- Vigilancia inmunológica.
- Patógenos.



Piel del Niño : Características

- ❑ Barrera epidérmica poco desarrollada.
- ❑ Perdida fácil de agua transepidermica.
- ❑ Melanogenesis poco desarrollada.
- ❑ Inmunocompetencia inmadura.
- ❑ Unión dermoepidermica debil.
- ❑ pH 4.2-5.6
- ❑ 40 a 60 % mas delgada. Relación superficie corporal/ respecto al peso > 5 veces → aumento permeabilidad a muchas sustancias.
- ❑ > riesgo potencial de toxicidad por agentes aplicados sobre la piel, no pueden ser utilizados en la misma concentración y duración que en el adulto.



Dermatitis atópica

- ❑ **Afección cutánea inflamatoria crónica, recidivante, caracterizada por prurito extremado, edema, exudación, costras y descamación.**
- ❑ **«El picor que produce exantema» porque no hay una lesión cutánea primaria.**
- ❑ **El exantema está producido por el rascado y la excoriación en respuesta al prurito.**
- ❑ **La irritación y el frotamiento dan lugar a liquenificación.**
- ❑ **Toda la piel tiende a la sequedad generalizada, incluso en las áreas no afectadas.**



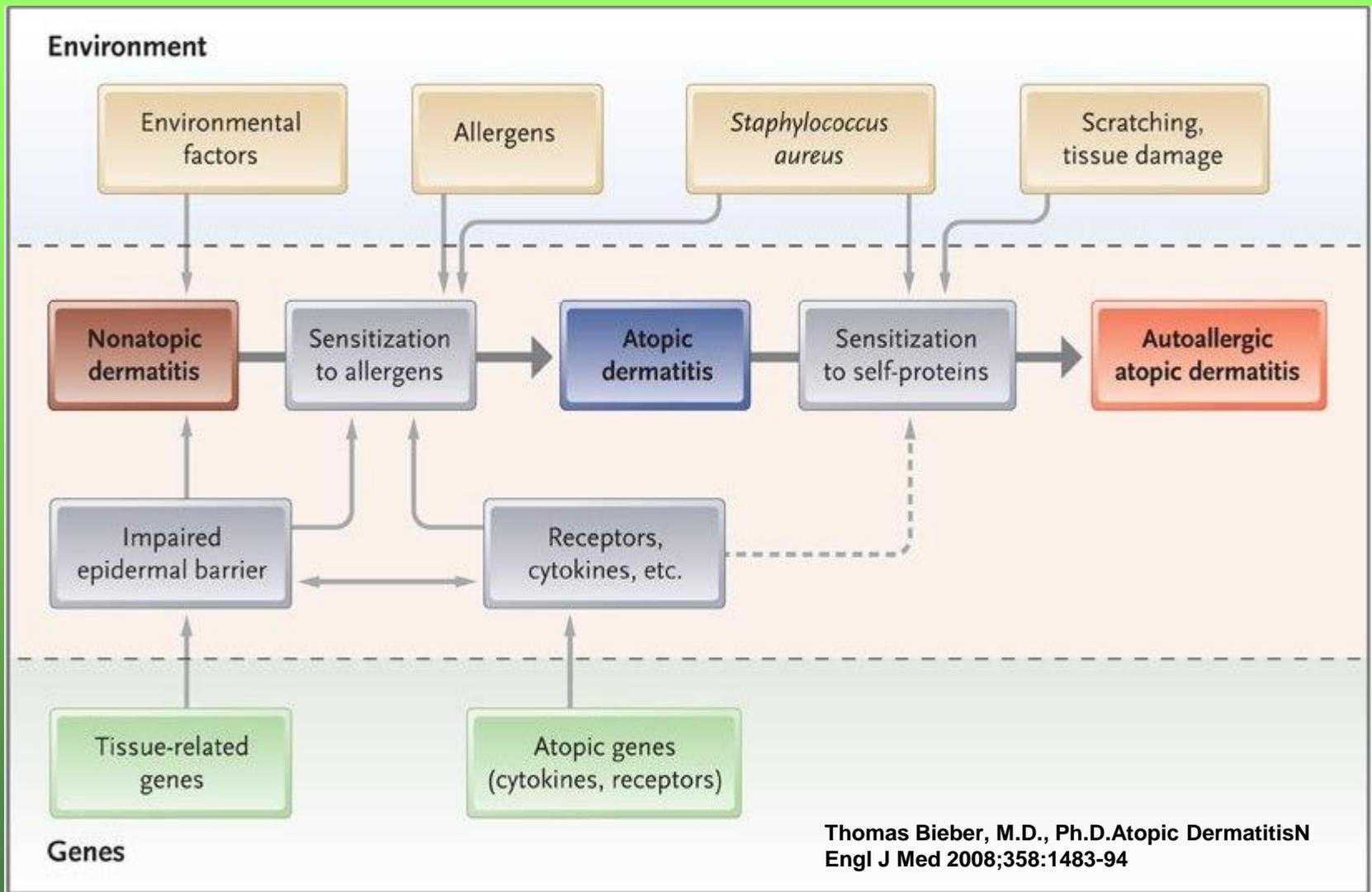
La DA suele aparecer en personas que presentan una "condición atópica":

- ❑ Se asocia con niveles séricos altos de IgE (5 a 10 veces por encima de lo normal).
- ❑ Se señala su existencia hasta en el 2% de la población general y en el 14% de los niños.
- ❑ Se inicia antes del primer año de la vida en más del 60% de los casos. La curva desciende hacia los 12 años
- ❑ Herencia autosómica dominante.

60 % adultos con DA tienen hijos con DA.

Riesgo mayor de atopia con antecedentes en la rama materna.

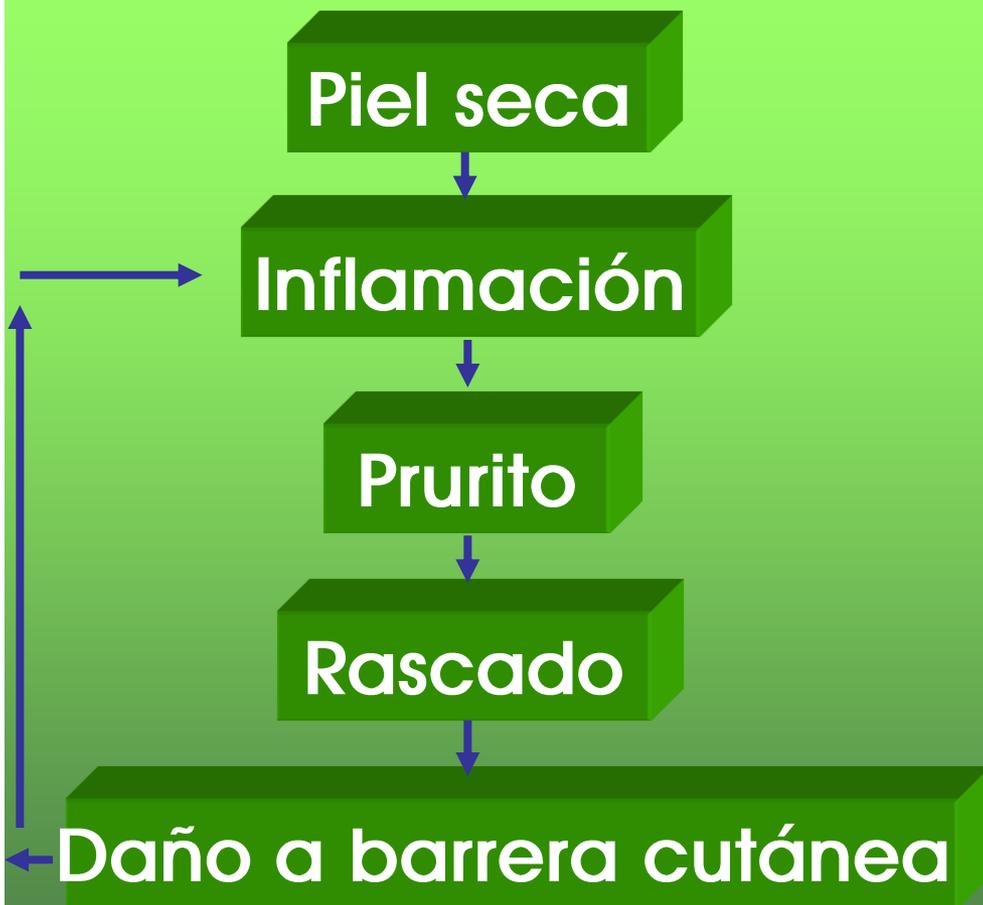




Etiopatogenia

- ❑ **Aumento de los linfocitos T del tipo TH2 y las interleucinas (IL)-4, IL-5 e IL-13 suprimen la producción de péptidos antimicrobianos (beta-defensinas 2 y 3, catelicidinas). Aumento en la IgE y eosinofilia.**
- ❑ **Inmunidad celular disminuida y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos defectuosa.**
- ❑ **Virus, bacterias y hongos aprovechan esta disminución, colonizando la piel y liberando en ella productos pro inflamatorios (superantígenos, proteoglicanos y ácidos lipoteicoicos) que amplificarán la activación leucocitaria.**
- ❑ **El prurito y el daño mecánico producido por el rascado inducen la producción de citocinas pro inflamatoria (IL-1, IL-18, TNF-alfa, GM-CSF) que reclutan a los leucocitos en la piel.**





□ Células dendríticas capacidad aumentada para la presentación de antígenos. Los complejos IgE-antígeno inducirán asimismo la agregación y activación de los mastocitos.

□ Se incrementa la liberación de mediadores inflamatorios, como las proteasas y la IL-31, que perpetúan el prurito.



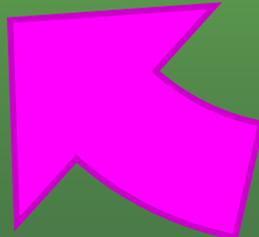
**Desequilibrio
poblaciones de
Linfocitos
Th1 y Th2**

**Disminución de
producción
De IL2
e Interferon Gamma**



**Base genética y
Desencadenantes**

**Aumento de
IL4, IL5 e IL13**



**Respuesta
Inflamatoria en la piel**



Alteraciones de barrera cutánea

FILAGRINA

- ❑ Proteína esencial en la función de barrera de la piel

- > pérdida de agua
- > exposición a irritantes y alergenicos
- > inflamación
- > infecciones

Mutaciones en gen de filagrina

- ❑ Atopia precoz y persistente
- ❑ Mayor tendencia a aumento de IgE
- ❑ Mayor riesgo de asma
- ❑ 40-50% de atópicos no presentan
- ❑ 5-10% población no tienen

LÍPIDOS

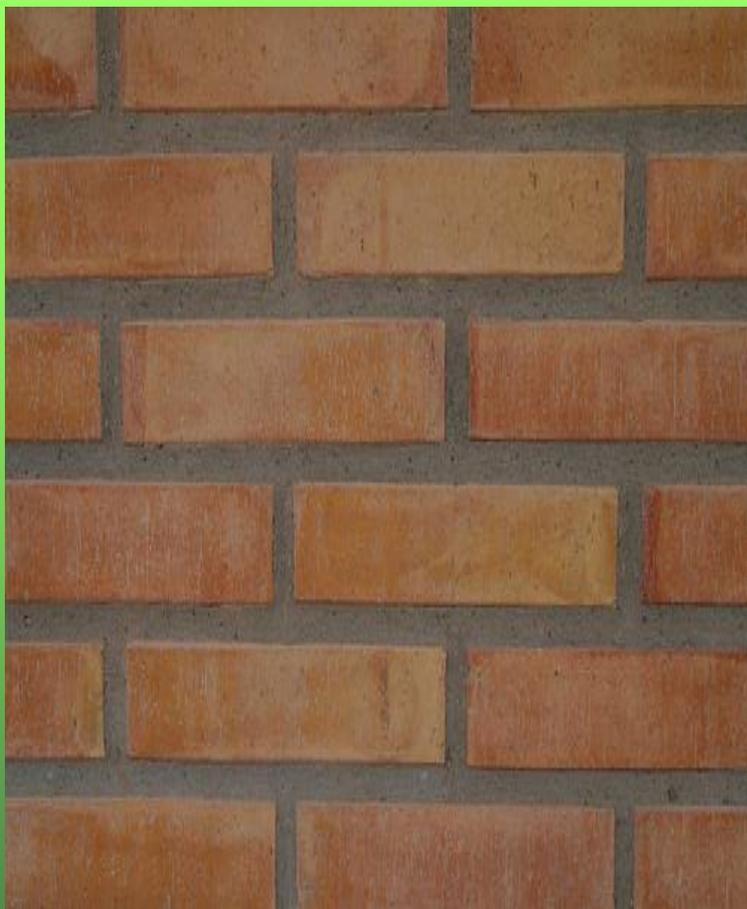
- ❑ Ceramidas
- ❑ Ácidos grasos libres
- ❑ Colesterol

Ceramida → esfingosina
(actividad antimicrobiana)

Alteración en la composición de lípidos del estrato córneo

- ❑ Disminución en los lípidos totales, fosfolípidos y colesterol, así como un aumento en ácidos grasos libres y esteroides





Barrera epidérmica en dermatitis atópica *Rev Asoc Col Dermatol. Volumen 16, número 4, diciembre de 2008*



ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO D. ATÓPICA

MEDIDAS NO FARMACOLOGICAS:

- ❑ Control de factores precipitantes: antígenos, irritantes stres
- ❑ Infecciones bacteriana, vírica o fúngicas.
- ❑ Evitar piel seca, hipersudoración.
- ❑ Descartar alérgenos alimentarios (huevos, leche vaca, cacahuetes)
- ❑ Evitar el prurito, para evitar sobreinfecciones por el rascado
- ❑ Fundamental realizar mantenimiento adecuado en higiene.

Hidratación

MEDIDAS FARMACOLOGICAS:

- ❑ Control de la inflamación y el prurito
- ❑ Prevenir las infecciones
- ❑ Actuar contra la sequedad permanente



TRATAMIENTO TÓPICO



- ❑ **Corticoides tópicos :Potencia baja, media, "soft corticoides"**
- ❑ **Inmunosupresores tópicos:tacrólimus,0,03-0,1% pimecrólimus 1%**
- ❑ **Antibióticos tópicos como mupirocina 2% y ácido fusídico 2-4%**
- ❑ **Miscelánea preparaciones con p.a. antipruriginosos, queratolíticos, reparadores y cicatrizantes: Doxepina , polidocanol 4-8 % breas a bajas concentrac. Cromoglicato ha sido ensayado en la población infantil con buenos resulta vía tópica.**



TRATAMIENTO SISTÉMICO

- ❑ **Antihistamínicos de acción central o periférica**
- ❑ **Antibióticos : especialmente contra el estafilococcus aureus**
- ❑ **Esteroides, solo en casos muy severos y por poco tiempo. prednisona 1-3mg/Kg/día**
- ❑ **Terapia inmunosupresora : ciclosporina A Azatioprina.**
- ❑ **OTROS: Micofenolato mofetil, El interferón-**
- ❑ **Probióticos**
- ❑ **La fototerapia con PUVA no < 12 años**



EXCIPIENTES



- Soluciones (aguas secantes)
- Pastas
- Emulsiones O/W aniónicas (Beeler 17% mtg Crema acuosa B.P.) ojo!!
- Emulsiones no iónicas (fluidas, consistentes..)
- Emulsiones O/W glucidicas (20-25% mtg),
- Emulsiones W/O
- Emulsiones W/O-S
- Emulsiones sprayable
- Aceites Corporales



D.A FASE AGUDA

Soluciones acuosa:

Permanganato potásico (1/5000;1/20000)
Sulfato de Cobre (0,1%)
Sulfato de Zinc (0,1-0,2%)
Solución D' Alibour
Povidona Iodada
Clorhexidna (0,1-0,2%)
Fusidato sódico 2-4%

Prednicarbato 0,25%
Acido fusidico 2%
Aceite de borrajas 4%
Aceite de rosa mosqueta 5%
Alantoina 1%
Crema acuosa B.P.c.s.p.
(Loción corporal O/W)

Acetonido de Triamcinolona 0,1%
Aceite corporal csp

Hidrocortisona 1%
Gentamicina 0,1%
Crema Base Beeler. c.s.p.
(emulsión glucídica)
(Loción corporal O/W)
(Emulsión sprayable)



D.A FASE SUBAGUDA Y CRÓNICA

Hidrocortisona 1-2,5%
Clotrimazol 1%
Ictiol 0,5%
Pasta al Agua .c.s.p.

Triamcinolona acetónido 0,1%
Alantoina 1%
Lactato Amónico 12%
Emulsión W/O . c.s.p
(Emulsión W/O-S)

Hidrocortisona 1-2,5%
Alcanfor 0,2%
Ictiol 0,5%
Mentol 0,2%
Loción de Calamina .c.s.p.



Tacrólimus 0,03-0,1%
Emulsión O/W
(diver, glucidica, beeler, B.P.)
(Emulsión Cold cream)



MANTENIMIENTO



Tratamiento de Mantenimiento: Hidratación y emoliencia

- ❑ Restaurar la barrera epidérmica efectuando una correcta higiene e hidratación.
- ❑ Aportar suplementos de los ácidos grasos esenciales y ceramidas deficitarios en la piel atópica.
- ❑ Disminuir la xerosis y el prurito cutáneo



BAÑOS

El baño puede, a la vez, secar e hidratar la piel: seca porque la evaporación del agua ocasiona la contracción del estrato córneo y su fisuración, pero hidrata si se evita esta evaporación con la aplicación de un emoliente en los primeros 3 minutos tras el baño. Además:

- Favorece la liberación de agentes terapéuticos.
- Limpia y elimina costras, alérgenos e irritantes.
- Relaja y disminuye el estrés.
- Favorece los vínculos entre padres e hijos.
- Resulta agradable a adultos y niños.



EMOLIENTES

Permiten restaurar la barrera epidérmica, controlando la xerosis y mejorando el umbral de irritación y la tendencia al prurito. Emulsiones con un 15-30% de mtg

ACTIVOS HIDRATANTES:

1. Agentes restauradores del manto lipídico de la capa córnea.

Acidos grasos insaturados: Aceite de borraja, aceite de onagra y aceite de rosa mosqueta Ceramidas activadas



2. Agentes humectantes

Glicerina, Sorbitol y Propilenglicol Acido pirrolidón carboxílico, Acido láctico y lactato amónico y sódico (10-12%), urea, nicotinamida.

3. Agentes estabilizadores de la reactividad cutánea.

Extracto de avena, Extracto de manzanilla (alfa bisabolol), Derivados del regaliz, ácido glicirrético (enoxolona), Betaglucanos ramnosa, Antioxidantes (vid, pino y mirtilo). extrac de Mahonia aquifolium

4. Agentes favorecedores de la epitelización.

Alantoína, Extracto de Centella asiática, Gel de Aloe vera, Aceite de rosa mosqueta, Aceite de caléndula



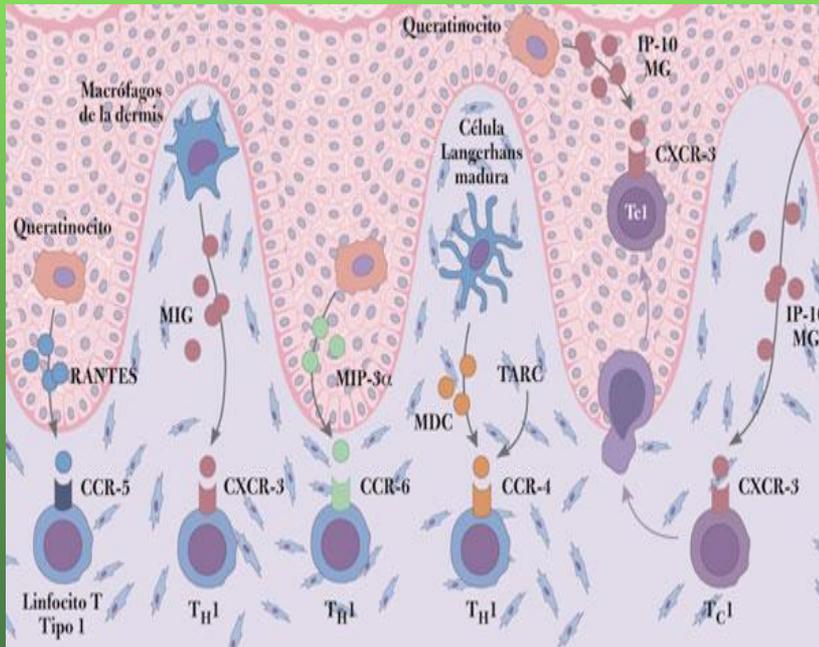
Psoriasis infantil

- ❑ **Enfermedad inflamatoria crónica de la piel que se caracteriza por la presencia de lesiones de tipo placa eritemato descamativa, bien delimitadas, localizadas predominantemente en zonas de extensión. 1 al 3% países occidentales.**
- ❑ **Niños menores de 1 año 16%, entre 1 y 2 años el 27% y entre los 2 y los 16 años el 57%**
- ❑ **Factores implicados en el desarrollo de la aparición de brotes de la enfermedad.**
 - Estrés: mas demostrable en adolescentes.**
 - Infección faringoamigdalар: el estreptococo b-hemolítico del grupo A: psoriasis eruptivas o en gotas.**
 - Traumatismos físicos cutáneos: fenómeno de isomorfismo.**
 - Sequedad cutánea: la hidratación cutánea mantenida previene y mejora la enfermedad.**



- ❑ Los linfocitos T desempeñan un papel decisivo.
- ❑ Se desconoce los antígenos específico pero inician el proceso tras ser presentados a los linfocitos T por CPA.
- ❑ Se desencadenaría la cascada inflamatoria que daría lugar a la producción de citoquinas: (IL)-2, interferón (INF)- γ y el factor de necrosis tumoral (TNF)- α .

Moléculas de la respuesta Th1



- ❑ Hiperplasia epidérmica con alteración en la diferenciación de los queratinocitos.
- ❑ Transito queratinocitario acelerado.
- ❑ Infiltrado precoz de neutrófilos.
- ❑ Infiltrado de linfocitos CD8 intradérmicos.
- ❑ Infiltrado de linfocitos CD4 en dermis papilar.
- ❑ Angiogénesis.



La psoriasis está determinada genéticamente: gen PSOR-1 considera responsable del 30-50% de la carga genética.

□ Psoriasis Tipo I comienzo precoz.

Porcentajes elevados de tasas de remisión espontánea(25-35%) con o sin tratamiento.

Elevado porcentaje de sensación de prurito (70-80%).

Prevalencia de historia familiar hasta 48% de los familiares de 1^{er} grado , 38% de familiares de 2^o grado.

Psoriasis en pequeñas placas: 35%

Psoriasis eruptiva en gotas: 20%.

Psoriasis del pañal: 16%.

Psoriasis en cara y cuero cabelludo: 12%.

Psoriasis invertida: 9%.

Otras formas (pustulosa, ungueal, eritrodérmica, palmoplantar, eccematosa): 8%



PSORIASIS INFANTIL

1. DISMINUYEN DESCAMACIÓN:

- Análogos de la vitamina D (calcitriol; calcipotriol y tacalcitol)
- Derivados vitamina A (tazaroteno)
- Queratolíticos: ácido salicílico 2-5%; urea >10%;
alfahidroxiácidos (glicólico, láctico, lactato amónico)
- Ditranol
- Coaltar 5% , ictiol, ictiol pale 1-2%



2. DISMINUYEN ERITEMA:

- Corticoides tópicos: potencia alta (clobetasol propionato 0,05%); potencia media (triamcinolona acetónide 0,1%) y potencia leve (hidrocortisona 1%)
- Inhibidores de calcineurina: tacrólimus 0,03-0,1% y pimecrólimus
- Vitamina B12, metotrexato 1% (en investigación)



PRINCIPIOS ACTIVOS SECUNDARIOS

1. Hidratantes y emolientes: glicerina, propilenglicol ; ácido hialurónico 0,5-1% ; urea 2-10%; alantoína 1%; dexpanthenol 5%; aceites minerales y vegetales (rosa mosqueta 5-10%)

2. Antibióticos tópicos: ácido fusídico 2%, gentamicina 0,1%

3. Antifúngicos: clotrimazol 1-2%, ketoconazol 2%, bifonazol 2%, pirocto olamina 1%



PSORIASIS EXCIPIENTES

- ❑ **Placas en áreas extensoras: Crema o loción base Lanette**
- ❑ **Áreas de piel sensible: C.B. Beeler, acuosa BP, emulsiones glucídicas**
- ❑ **Palmas y plantas: ungüento hidrófilo, cold cream, gel celulósico HA, vaselina**
- ❑ **Cuero cabelludo: solución o gel HA, espuma, aceite capilar, detergente sulfonado**
- ❑ **Uñas: laca de uñas, ungüento hidrófilo**



PSORIASIS INFANTIL PLACAS

Crema base Lanette csp 50 g
Clobetasol propionato 0,05%
Lactato amónico 12%
Urea 10%
Ac salicílico 3%

Ungüento hidrófilo csp 50g
Prednicarbato 0,25%
Gentamicina 0,1%
Alantoína 1%
Ac Hialurónico 1%



Gel hidroalcohólico csp 50 g
Hidrocortisona 1%
Glicerina 12%
Aceite Rosa Mosqueta 12%

Loción base Lanette csp 50g
Clobetasol propionato 0,05%
Urea 10%
Lactato amónico 12%



PSORIASIS INFANTIL MANTENIMIENTO

Fórmula 1

Crema base Beeler csp 50g
Clobetasol propionato 0,05%
Lactato amónico 12%
Urea 10%
Ac salicílico 3%



Fórmula 3

Crema base Lanette csp 50g
Vitamina B12 0,07%
Pantenol 5%
Alantoína 1%
Ac Hialurónico 1%

Fórmula 2

Gel hidroalcohólico csp 50 g
Hidrocortisona 1%
Glicerina 12%
Aceite Rosa Mosqueta 12%

Fórmula 4

Ungüento hidrófilo csp 50g
Calcitriol 3 µg/g



PSORIASIS INFANTIL PALMO-PLANTAR

Fórmula 1

Cold cream csp 50 g
Clobetasol propionato 0,05%
Ac fusídico 2%
Urea 15%
Ac salicílico 5%



Fórmula 3

Ungüento hidrófilo csp 50g
Triamcinolona acetónide 0,1%
Propilenglicol 15%
Alantoína 1%
Rosa Mosqueta 10%

Fórmula 2

Gel celulósico csp 50 g
Clobetasol propionato 0,05%
Propilenglicol 60%
Ac salicílico 6%

Fórmula 4

Crema W/O csp 50g
Hidrocortisona 1%
Urea 15%
Ac glicólico 15%



PSORIASIS INFANTIL GRIETAS

Fórmula 1
Propilenglicol 100% csp 20 ml

Fórmula 3
Ungüento hidrófilo csp 20g
Triamcinolona acetónide 0,1%
Alantoína 1%
Rosa Mosqueta 10%
Ac fusídico 2%

Fórmula 2
Solución HO csp 20 ml
Clobetasol propionato 0,05%
Ac salicílico 6%

Fórmula 4
Solución acuosa csp 20 ml
Nitrato de plata 2%



PSORIASIS INFANTIL CUERO CABELLUDO

Fórmula 1

Gel hidroalcohólico csp 50g
Clobetasol propionato 0,05%
Ketoconazol 2%
Urea 15%
Ac salicílico 4%



Fórmula 3

Detergente sulfonado csp 50g
Hidrocortisona 1%
Coaltar 5%
Clotrimazol 1%
Ac glicólico 10%

Fórmula 2

Aceite capilar csp 50 g
Coaltar 10%
Hidrocortisona 1%
Ac salicílico 6%

Fórmula 4

Crema capilar lavable csp 50g
Hidrocortisona 1%
Urea 5%
Glicerina 10%



PSORIASIS INFANTIL UNGUEAL

Fórmula 1

Ungüento hidrófilo csp 50g
Clobetasol propionato 0,05%
Bifonazol 2%
Urea 15%
Ac oleico 5%

Fórmula 3

Crema base Beeler csp 50g
Hidrocortisona 1%
Dexpantenol 5%
Clotrimazol 1%
Vitamina E 5%

Fórmula 2

Laca de uñas csp 50 g
Clobetasol propionato 8%
(Clotrimazol 1%)

Fórmula 4

Cold cream csp 50g
Triamcinolona acetónide 0,1%
Propilenglicol 15%
Ac oleico 5%



Dermatitis del pañal

- ❑ Consecuencia interacción de varios factores asociados al contacto prolongado de la piel con una combinación de orina y heces.
- ❑ Aumento significativo de la humedad de la piel y del pH. pH ácido esencial para mantener la microflora cutánea habitual, que protege frente a la invasión por bacterias y levaduras patógenas.
- ❑ Maceración del estrato córneo como consecuencia de la alteración de las láminas de lípidos intercelulares.
- ❑ Debilitamiento del estrato córneo hace que la piel sea más susceptible al daño por fricción debido al pañal.
- ❑ Las lipasas y proteasas fecales se activan por el aumento del pH de la orina.



DERMATITIS DEL PAÑAL



PREVENCIÓN

□ Cambio frecuente de pañales

□ Cremas barreras absorbentes:

Talco, óxido de zinc, dióxido de titanio (2 y el 20%)

Emolientes protectores: (Aceite de jojoba,

Isoestearato de isoestearilo Acido isoesteárico

Emolientes grasos: Escualeno, Tricaprilato de glicerilo

Emolientes secos: Oleato de decilo Alcohol isoestearílico



DERMATITIS DEL PAÑAL

❑ **Inflamación eruptiva primaria tratamiento tópico con corticoides (hidrocortisona al 1%).**

❑ **Sobreinfección bacteriana demostrada : antibióticos tópicos (mupirocina 2%)**

❑ **Cuando se evidencian lesiones candidiásicas: nistatina (100.000 U.I./g) o los imidazoles tópicos, como el clotrimazol 1%; En muchos casos, la asociación de un corticoide suave con un antifúngico tópico es de gran utilidad**





EXCIPIENTES



- Soluciones (aguas secantes)
- Pastas (Pasta Lassar, Pasta al Agua)
- Emulsiones W/S (debido a su propia hidrofobia y la eficaz ayuda que ejercen las siliconas en la disminución de la oclusividad)
- Emulsiones W/O
- Emulsiones W/O-S



DERMATITIS DEL PAÑAL



Formula nº1

Aceite de pepitas de uva..	30 ml
Alcohol estearílico	10 g
Agua conservada	25 ml
Lanolina anhidra	40 g
Vaselina filante5 g

Formula nº3:

Oxido de zinc	20%
Glicerol	5%
Dimeticona.....	10%
Emulsión O/W.....	c.s.p.100g

Formula nº2

Nistatina..100.000 U.I. /g	
Talco	25%
Oxido de zinc	25%
Glicerol	25%
Agua	25%



Dermatitis seborreica infantil

- ❑ Lesiones eritemato descamativas, con una particularidad, que las escamas son de aspecto grasoso, acompañado de fisuras, pudiendo generalizarse hasta llegar a la eritrodermia.
- ❑ 13 % de toda la patología atendida en niños menores de 1 año.
- ❑ Más comúnmente afecta el cuero cabelludo y a menudo se conoce como “Costra Láctea”. La cara, oídos, cuello y zona del pañal pueden estar involucradas.

ES DE CAUSA DESCONOCIDA; pero en su génesis, se acepta la participación de ciertos factores:

Infeciosos: El dermatofito **Malassezia furfur**.

Neurológicos. Psicológicos.

Inmunológico.

Niveles androgenicos maternos.

Cambios climáticos.



Diagnóstico diferencial entre D. Atópica y D. Seborreica

Características	DERMATITIS ATOPICA	DERMATITIS SEBORREICA
Comienzo	2 ^o a 4 ^o mes	1 ^{er} mes
Lesión elemental	Vesícula	Placas eritematosas con descamación grasienta
Localización inicial	Mejillas	Cuero cabelludo
Localización tópica	Roseta triángulo nasogeniano, cabeza, superficies de extensión de miembros	Cuero cabelludo, cejas, pliegues cutáneos
Prurito	Presente	Ausente
Duración	1 a 2 años ó más	Algunas semanas o meses
Asociación	Asma, alergia a alimentos	Generalmente curación
Papel de la herencia	Evidente	No comprobado



DERMATITIS SEBORREICA LACTANTE

Medidas en recién nacidos:

- ❑ En cuero cabelludo será necesario reblandecer la costra con aplicación de aceites y otros emolientes.
- ❑ Aplicar con regularidad el tratamiento los días prescritos y atender a un correcto mantenimiento



DERMATITIS SEBORREICA

Formula 1

Piroctone olamina 0,5 – 1 %
Enoxolona 0.5 %
Ictiol pale 1%
Crema base Beeler csp 50 g
(Emulsión glucídica)
D.S. FACIAL

Formula 3

Ciclopiroxolamina 1 %
Indometacina 1 %
Ictiol pale 0,5%
(Gentamicina 0,05-0,1%)
Crema base Beeler csp 50 g
(Emulsión W/S)
(Loción de calamina)

Formula 2

Hidrocortisona 1%
Clotrimazol 1%
Ictiol 1.5 %
Emulsión O/W csp 50 g
(C.B Beeler)
(Loción de calamina)
D.S intertrigos (pliegues)

Formula 4

Hidrocortisona 1 %
Prednicarbato 0.25 %
Sodio fusidato 2 %
Crema base Beeler csp 50 g
(Emulsión glucídica)
D.S intertrigos (pliegues)



DERMATITIS SEBORREICA LACTANTE

MANTENIMIENTO

Formula 1

Tegobetaina	15%
Polisorbato 20	15%
Plantacare 1200	3%
Acido Láctico	3-5%
Agua c.s.p.	100 g
Detergente suave para higiene infantil	

MANTENIMIENTO

Formula 2

Piroctone olamina	0,5 – 1 %
Extra Sabal Serrulata	1-2%
Emulsión O/W glucídica	csp 50 g



Enfermedades parasitarias cutáneas

□ Sarna humana:

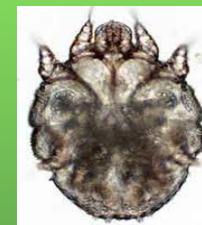
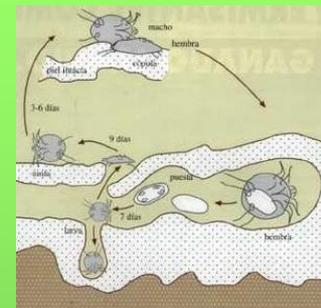
□ Dermatitis pruriginosa producida por *Sarcoptes scabiei* var *humanus*.

□ Prurito de predominio nocturno con frecuencia familiar.

□ La hembra de cuerpo redondo y más grande que el macho habita bajo el estrato córneo donde pone 2 a 3 huevos por día, migran dando lugar al característico surco o túnel; después de 3 o 4 días eclosionan dando lugar a las larvas que maduran en 14 a 17 días. La vida media de una hembra adulta es de aproximadamente 30 días.

□ Lesiones son bilaterales: pliegues interdigitales, cara anterior de las muñecas, pliegues de los codos, cara anterior de las axilas.

□ Por contacto directo piel a piel, a través de los fómites (ácaros pueden permanecer vivos hasta por 3 días fuera de su hábitat natural)



ESCABIOSIS

Formula 1

Benzoato de bencilo 20-25%
Loción O/W csp 50 g

Formula 3

Permetrina 3%
Emulsión O/W csp 50 g

Formula 2

Gamma ciclohexano 1%
Emulsión O/W csp 50 g
(Solución Hidroalcohólica)

Formula 4

Permetrina 3%
Triamcinolona acetónido 0,1%
Gentamicina 0,05%
Emulsión O/W csp 50 g

Formula 5

Ivermectina 200 mcg/Kg
Para 1 cap n 1 ó 2
Niños mayores de 5 años

+



□ Pediculosis capitis:

- Producida por *Pediculus humanus capitis*.
- Más frecuente en los niños en edad escolar > las niñas. Afecta a personas de todos los niveles sociales. La higiene no tiene que ver con la infestación.
- Se transmite por contacto entre las cabezas y por la utilización compartida de peines, cepillos, gorros y toallas.
- El ciclo de vida de una hembra adulta es de 9 a 30 días, vive en el cuero cabelludo y pone sus huevos cerca de la base de los cabellos. Ponen de 7 a 10 huevos por día que eclosionan 8 a 10 días después, las ninfas maduran en 8 a 15 días. Los huevos pueden sobrevivir hasta 10 días y los piojos adultos hasta 3 días fuera del huésped humano.
- El piojo de la cabeza no es vector de enfermedad humana.



PEDICULOSIS

Formula 1

Permetrina 1,5-3%
Butóxido piperonilo 2-4%
Base detergente csp100 g
(Loción H.A.)

Formula 2

Permetrina 1,5%
Aceite capilar csp 100 g



Formula 2

Ivermectina 0,8%
Solución Hidroalcohólica c.s.p.
(base detergente)
Casos resistentes



Enfermedades virales cutáneas

□ Verrugas:

- Lesiones epiteliales hiperqueratósicas, circunscritas y de naturaleza benigna.
- Producidas por una infección de las células epidérmicas por algunos de los genotipos del virus del papiloma humano, que pueden asentar en cualquier parte de la superficie cutánea.
- Afectan con más frecuencia a personas jóvenes y se transmiten por contacto, tanto directo como indirecto (fómites, ropas). También puede producirse por diseminación a otras áreas en un mismo paciente.
- La susceptibilidad individual al contagio es muy variable.
- El período de incubación oscila entre **2 y 20 meses**.



□ Verruga vulgar.

Asociada a los genotipos de **VPH 1, 2, 4 y 7**. Se presentan como excrecencias circunscritas del mismo color de la piel, con superficie córnea y tacto rasposo. Pueden aparecer en cualquier superficie cutánea y se localizan preferentemente en el dorso de las manos y de los dedos; le siguen en orden de frecuencia: cara, cuello y cuero cabelludo.



□ Verruga plantar.

Asociada al **VPH 1**, son lesiones dolorosas que aparecen en número variable en las plantas de los pies, con aspecto similar a las callosidades. Es común la presencia de múltiples puntos negros en su superficie como consecuencia de las **trombosis capilares** a ese nivel.



□ Verrugas planas.

Asociadas al **VPH 3**, se presentan como lesiones ligeramente elevadas, de 2-4 mm de diámetro, coloración amarillenta y difícilmente distinguibles de la piel normal.



TRATAMIENTO TÓPICO

Queratolíticos

- Salicílico 10-20% láctico acético, retinoico
- Peróxido de benzoilo
- Imiquimod 5%
- Solución de ciclofovir

Cáusticos

- Monocloroacético
 - Tricloro acético
 - Nitrato de plata
- Otros: Glicólico, 15% formico 85% , piruvico 70%



EXCIPIENTES

Colodiones

- Vaselina
- Emulsiones O/W (con bajo contenido en grasa Lanette, C.B. Beeler)



TRATAMIENTO SISTÉMICO

Cinc

- Inmunocompetentes
- Sulfato de Cinc, Acetato, Gluconato
- 10 mg/kg/día repartido en 3 tomas 2-3 meses
- 100mg de ZnSO₄= 22,5mg Zn (max 150 mg)
- 62,5-87,7%
- Fallo terapéutico:
 - Bajas dosis, no tolerancia gástrica
- Respuesta en pacientes que aumentan niveles sistémicos de Zn

An Bras Dermatol 2009;84:23-9
JAAD 2009;60:706-8



□ El molluscum contagiosum (MC):

- **Patología cutánea benigna ocasionada por un virus DNA de la familia de los poxvirus.**
- **Neoformaciones que miden generalmente de 2 a 6 mm, aunque pueden llegar a medir 3 cm, hemisféricas, cupuliformes, lisas, del color de la piel o perladas, algunas (20%) tienen una umbilicación central; la base es levemente eritematosa y son de consistencia firme. > cara, tronco, brazos y piernas**
- **Periodo de incubación de la infección es de 14 a 50 días**
- **Mayor incidencia en atópicos por la alteración inmunológica afecta a las células T y por la defectuosa barrera cutánea vía entrada a la colonización viral.**
- **Evolución es larga y tórpida**



MOLUSCUM CONTAGIOSUM

Via tópica

Queratolíticos

- Cantaridina 0,9%
- Salicílico retinoico 0,05-0,1%
- Peróxido de benzoilo
- Imiquimod 5%
- Solución de ciclofovir

Cáusticos

- Monocloroacético
- Tricloro acético
- Nitrato de plata Para el tratamiento de las complicaciones(eccematización sobreinfección)
tto tópico con fusidico y mupirocina, e incluso una asociación antibiótico-corticoide



MOLUSCUM CONTAGIOSUM

- **Flavokine**
 - **Sustancia botánica que contiene 270 flavonoides y otras sustancias**
 - **10 pacientes (3-13 años)**
- **Formulación líquida aplicada 2 veces al día 12 semanas**
- **40% curación completa**
- **30% mejoría de más del 50%**
- **30% mejoría de menos del 50%**



MOLUSCUM

Formula 1

Cantaridina 0,7-2%
Acido salicílico 2-3%
Colodion elástico c.s.p. 3 ml

Cantaridina 0,7-2%
Podofilino peltatum 2-4%
Verde brillante 0,05%
Colodion elástico c.s.p. 3 ml



Hidróxido Potásico 5-10%
Agua purificada c.s.p. 50 ml
(solución Hidroalcohólica)



Micosis superficiales

❑ Enfermedades producidas por hongos que parasitan estructuras queratinizadas (epidermis, uñas y pelos) o mucosas

Dermatofitos (tiñas)

Candidiasis

Malassezia

❑ La prevalencia varia con la edad :

Candidiasis zona pañal y muget en lactantes.

Tiña cuero cabelludo edad escolar.

Tiña pedis cruris y pitiriasis versicolor adolescentes.

❑ Mayor predisposición en niños por mayor contacto con animales, mas actividades deportivas, inmadurez inmunológica menos higiene y mas atopicos



□ Dermatofitosis o Tiñas :

- Se nombran con el nombre de tiña seguido de la localización.
- Invaden tejidos queratinizados, utilizan la queratina como fuente de nutrición.
- 3 géneros: Trichophyton, Microsporum y Epidermophyton (España: T. mentagrophytes; M. canis)
- Contagio: Animales con pelo, Tierra asociada a material queratinizado, Contacto directo con individuo infectado.
- **Tiña corporis** : variedad topográfica mas frecuente Tronco y extremidades Lesión anular con crecimiento excéntrico con márgenes más activos, eritematosos y centro más pálido por agotamiento de queratina con descamación que tiende a curación.



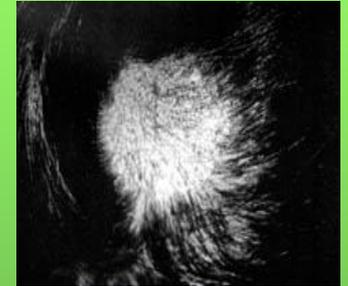
□ **Tiña capitis:**

□ **Mayor frecuencia en la infancia por dermatofitos zoófilos. En España y Europa, el agente causal más frecuente es *Microsporum canis*, mientras que en EE.UU. es *Trichophyton tonsurans***

□ **Placa alopécica de aspecto sucio con escamas grisáceas**

□ **Clínicamente hay 3 tipos:**
 Tonsurantes (*trichophyton* o *microsporum*)
 Supuradas (Querion)
 Fávica

□ **La clínica de las tiñas varía dependiendo de la respuesta inflamatoria del sujeto y del tipo de invasión del pelo: ectotrix (invaden por fuera el pelo) o endotrix (invaden el pelo en su interior).**



TIÑAS

Fórmula 1

Emulsión O/W csp 50g
Eritromicina 2%
Dexametasona 0,1-1%
Ketoconazol 2%
Vitamina C 0,1%

Fórmula 2

Griseofulvina 5%
Vaselina blanda c.s.p. 25 g
Tiña de las uñas

Formula 3

Griseofulvina.....2.5 g
Alcohol 96º.....0.3 ml
Docusato sódico.....500 mg
Hidróxido sódico 1M ..hasta pH 5.5-7.5
Carboximetilcelulosa sódica 1%....50 ml
Jarabe simple c.s.p.....100 ml



□ Pitiriasis versicolor:

- **Máculas redondeadas de límites definidos de distintos colores desde hipo o acrómicas hasta rosadas o amarronadas, cubiertas de escamas finas. Afecta capas superiores de la epidermis sin prurito ni inflamación**
- **Levadura lipófila denominada Malassezia furfur. En España: M. globosa.**
- **Los factores responsables del cambio de saprofito a patógeno (infección oportunista) permanecen desconocidos: predisposición genética, humedad local, estados carenciales ??.**
- **La enfermedad de distribución universal, pero es más prevalente en áreas tropicales.**
- **Puede ocurrir a cualquier edad, pero se ve más frecuentemente en adultos jóvenes y es comparativamente rara en niños.**



□ **Candidiasis:**

□ **Micosis oportunista. La más frecuente es la *C. Albicans***

□ **Es una levadura que se hace patógena (filamentosa) ante factores predisponentes como:**

Alteraciones de la inmunidad (fisiológicas o patológicas)

Cambios en la flora normal (ingesta de ATB)

Alteración en metabolismo hidrocarbonado (DBT)

Aumento de la humedad: ciertos oficios, pliegues en obesos.

□ **Muguet**

□ **Variedad pseudomembranosa de estomatitis formada por placas blanquecinas de aspecto grumoso sobre un fondo eritematoso.**

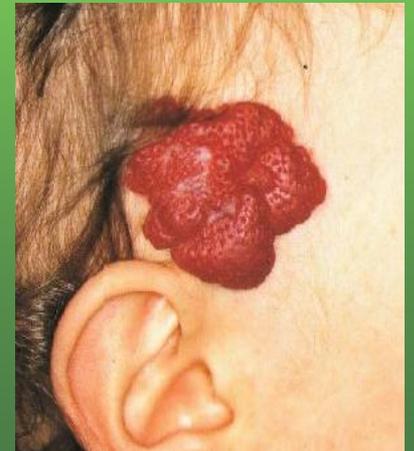
□ **Asintomática o no (ardor, quemazón, dolor)**

□ **Asienta generalmente en mucosa yugal y lingual, pero puede extenderse a las mucosas digestiva y respiratoria**



Hemangiomas

- ❑ El hemangioma infantil, también llamado angioma fresa, angioma capilar y angioma tuberoso: neoplasia vascular originada en las células endoteliales.
- ❑ Tumor más frecuente en la infancia. 10% de los niños en el primer año de vida.
- ❑ No suelen estar presentes al nacimiento y si lo hacen (40%) es en forma de una mancha eritematosa de pequeño tamaño.
- ❑ En las primeras semanas de vida crecen rápidamente para después en la mayoría de los casos involucionan.
- ❑ Presente en todas las razas pero más frecuente en la caucásica.
- ❑ Es más común en el sexo femenino (4:1). También es más frecuente en prematuros.



HEMANGIOMAS

Propranolol y Hemangiomas

- Todos rápido efecto, visible en 24 horas
- Eficaces en casos insensibles a corticoides
- Eficaces pasada la fase proliferativa
- Menos efectos indeseables
- Duracion del tto no estandarizado

Mecanismo de acción.

- Células endoteliales de lo hemangiomas infantiles expresan receptores beta 2-adrenergicos
- Estimulación de receptores angiogenicos: VEGF y bFGF



HEMANGIOMAS

Propanolol 100 mg
Agua conservans 20 ml
Ácido cítrico 25 % 0,4 ml
Jarabe simple c.s.p 100 ml

Timolol Maleato 0,5%

- Aplicado 2 veces al día 58-128 días
- Regresión de 5/5 hemangiomas en cara y cuello

Ped Derm 2009;

26: 664 N Eng J Med 2009;360



Acné

Desorden de la unidad pilosebácea que está constituida por un folículo, la glándula sebácea y el pelo rudimentario o vello.

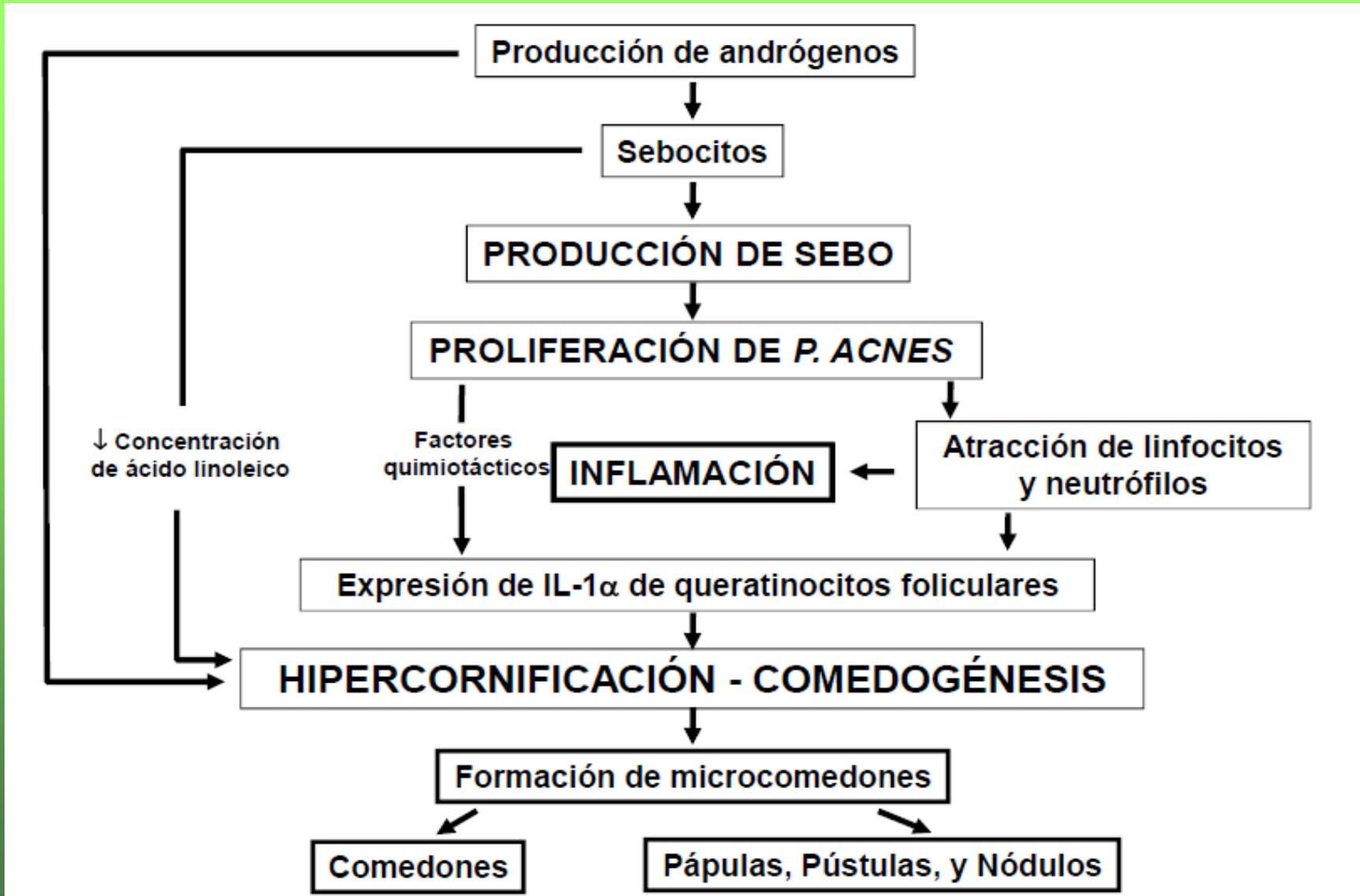
- 1) la producción de sebo por las glándulas sebáceas.**
- 2) la colonización folicular por *P. acnes*.**
- 3) la alteración en el proceso de queratinización folicular.**
- 4) la liberación de mediadores de la inflamación a la piel.**

□ Prevalencia acné entre la población escolar de entre 12 y 18 años 74%.

□ Sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo.

□ Edad de máxima prevalencia entre los 14 y los 16 años de edad.





□ Acné neonatal.

Entre las 3 y 6 semanas de vida, pudiendo estar presente hasta los dos años de edad. Su frecuencia: un recién nacido de cada cinco. El origen se supone en relación con los andrógenos de la madre.



□ Acné infantil.

Entre los 2 y los 6 años, y es excepcional. Su presencia obliga a pensar en adrenarquia o pubertad precoz, hiperplasia suprarrenal congénita o en tumores gonadales o suprarrenales.



□ Acné prepuberal.

De 7 a 10 años, precursor del acné florido del adolescente, causado por la incipiente actividad de los andrógenos, manifestada en seborrea y comedones.



□ **Acné adolescente.** Presente a partir de los 11 años.



ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO

MEDIDAS FARMACOLOGICAS:

- Actuar sobre el comedón
- Control de la inflamación
- Prevenir las infecciones



TRATAMIENTO TÓPICO

- 1.- COMEDOLÍTICOS
- 2.- ANTIINFLAMATORIOS.
- 3.- OTROS p.a. tópicos en acné



Comedolíticos:

Retinoides

Ác. retinoico (tretinoína)

Ác 13-cis retinoico (iso tretinoína) , (0,01%-0,1%)

Adapaleno (0,1-0,3%)

Retinaldehído (0,05-0,1%)



Otros comedolíticos

Ác. glicólico (12-20%)

Ác. salicílico. (1,5-2,5)

Antiinflamatorios

Eritromicina,(2-4%) Clindamicina, (1-2%)

Peróxido de Benzoilo(2,5-10%)



EXCIPIENTES



Soluciones (Etanol / propilenglicol)(glicoles)
Gel hidroalcoholico(no más de 25% etanol)
Emulsion W/S
Crema - gel
Loción O/W con muy poco contenido graso
Crema o/w poco grasas (base beeler)
Loción de calamina para pieles grasas



Infecciones cutáneas

□ Mayor parte son banales producidas por microorganismos gram positivos, siendo el más frecuente: **Staphylococcus aureus**.

Invasión local		Toxinas
Infecciones superficiales	Infecciones profundas	
Impétigo no <u>ampollosos</u> Foliculitis Intertrigo Ectima Dactilitis Queratolisis plantar Eritrasma Tricomicosis	Abscesos Forúnculo Paroniquia Infecciones del tejido celular subcutáneo Erisipela Celulitis Linfangitis Fascitis <u>necrotizante</u>	Impétigo <u>ampollosos</u> Síndrome de la piel escaldada Síndrome del shock tóxico Escarlatina



□ Impétigo no ampollososo

70%. Más frecuente en zonas cálidas y húmedas. La mayor parte de los casos están producidos por *Staphylococcus aureus*, pero hasta en un 30% de los pacientes se puede aislar *Streptococcus pyogenes*.



□ Foliculitis

Infección superficial del folículo pilosebáceo producida en la mayor parte de los casos por *Staphylococcus aureus*. Las condiciones de humedad, higiene pobre y oclusión favorecen su desarrollo.



□ Intértrigo

Producido por bacterias gram positivas más frecuente en región perianal, aunque también se ha descrito en la zona del cuello y axilas. Suele afectar a niños menores de 10 años producido por *Streptococcus pyogenes*. Oclusión y maceración favorecen su desarrollo.



IMPÉTIGO

Fórmula nº 1

Acido fusidico 2%
Clotrimazol..... 1%
Emulsión O/W. . . .c.s.p. 60 ml

Fórmula nº 2

Acido Fusidico.....2%
Gentamicina sulfato. .. .0,05-0,1%
Emulsión O/W. . . .c.s.p. 60 ml
(C. Base Beeler)



Potasio permanganato 1/10000
Sulfato de cobre 1/1000



FOLICULITIS

Por Gram +
Fórmula nº 1
fusídato sódico. 2%
Solución acuosa.....c.s.p. 100 ml

Por Gram -
Fórmula nº 2
Gentamicina sulfato. 0,05-0,1%
(Amikacina) 0,05%-0,1%
Emulsión O/W).....c.s.p. 50 g



Por Gram +
Eritromicina.....2%
Solución Hidroalcoholica . .c.s.p. 60 ml
(C. Base Beeler)
(Gel H.A.)





**“El triunfo es una certeza
cuando se tiene el valor
de empezar y continuar”**

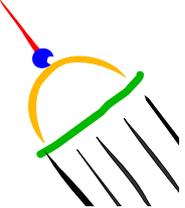
Greg Hickman

MUCHAS GRACIAS



.....A COMER.....

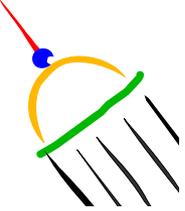




Formulación Magistral en Oncología Pediátrica



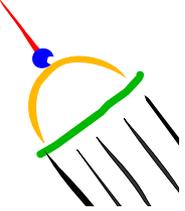
Dra. Gema L. Ramírez Villar
Unidad Oncología Pediátrica
Hospital Virgen del Rocío



Índice

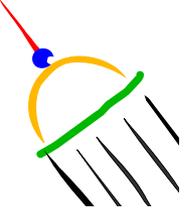
- Introducción a la Oncología Pediátrica (OP)
- Papel de la Formulación magistral en OP
- Tratamiento convencional vs
Terapia metronómica
- Conclusiones





Introducción

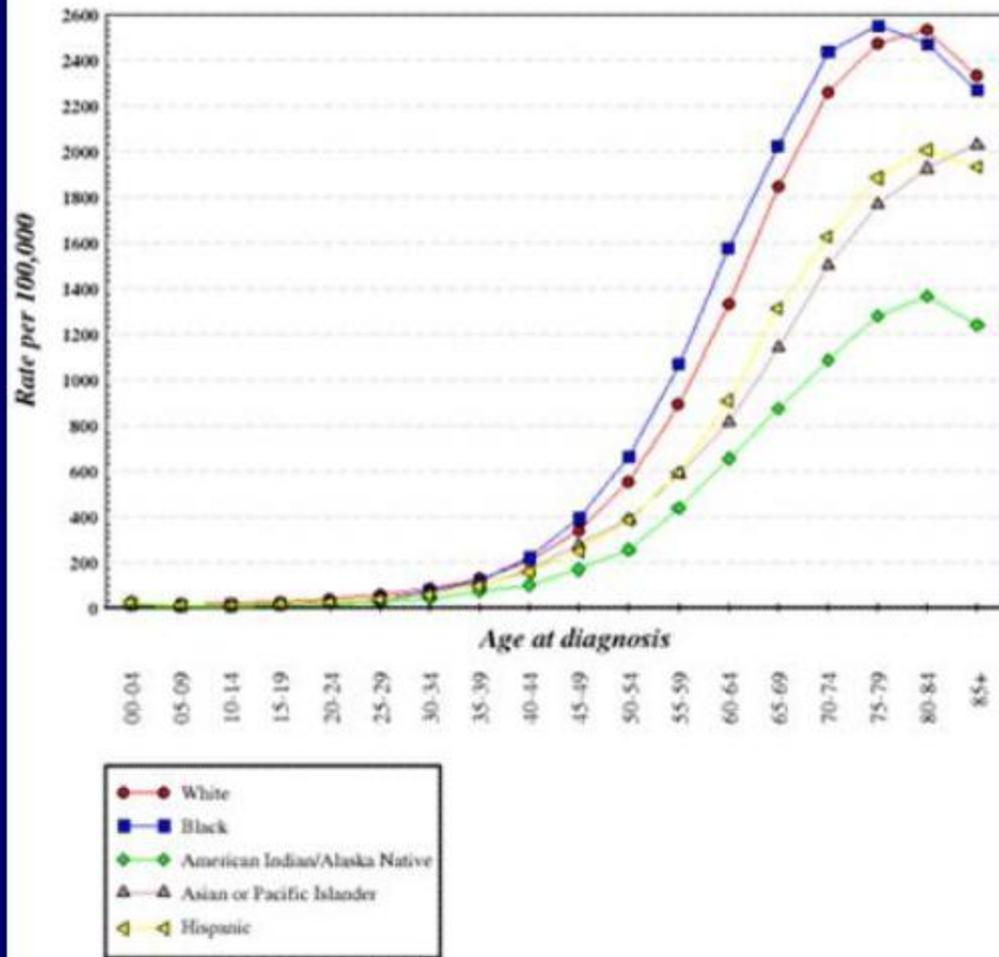
- Europa → 13.000 nuevos casos en < 19años/año
Günter Henze Eur. J. of Cancer 42 (2006) 1913-4
- España → 900-1.000 nuevos casos en < 14años/año
RNTI-SEHOP
- Causa de muerte más frecuente por enfermedad en >1 años en países desarrollados
(3.000 niños fallecen por cáncer cada año en Europa)
- Tasas de supervivencia en aumento (75%)



New Cases of Cancer in US (per year)

Total: 1,284,900

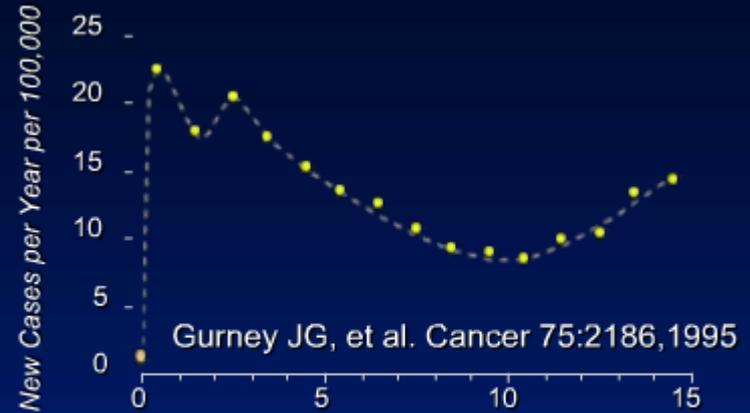
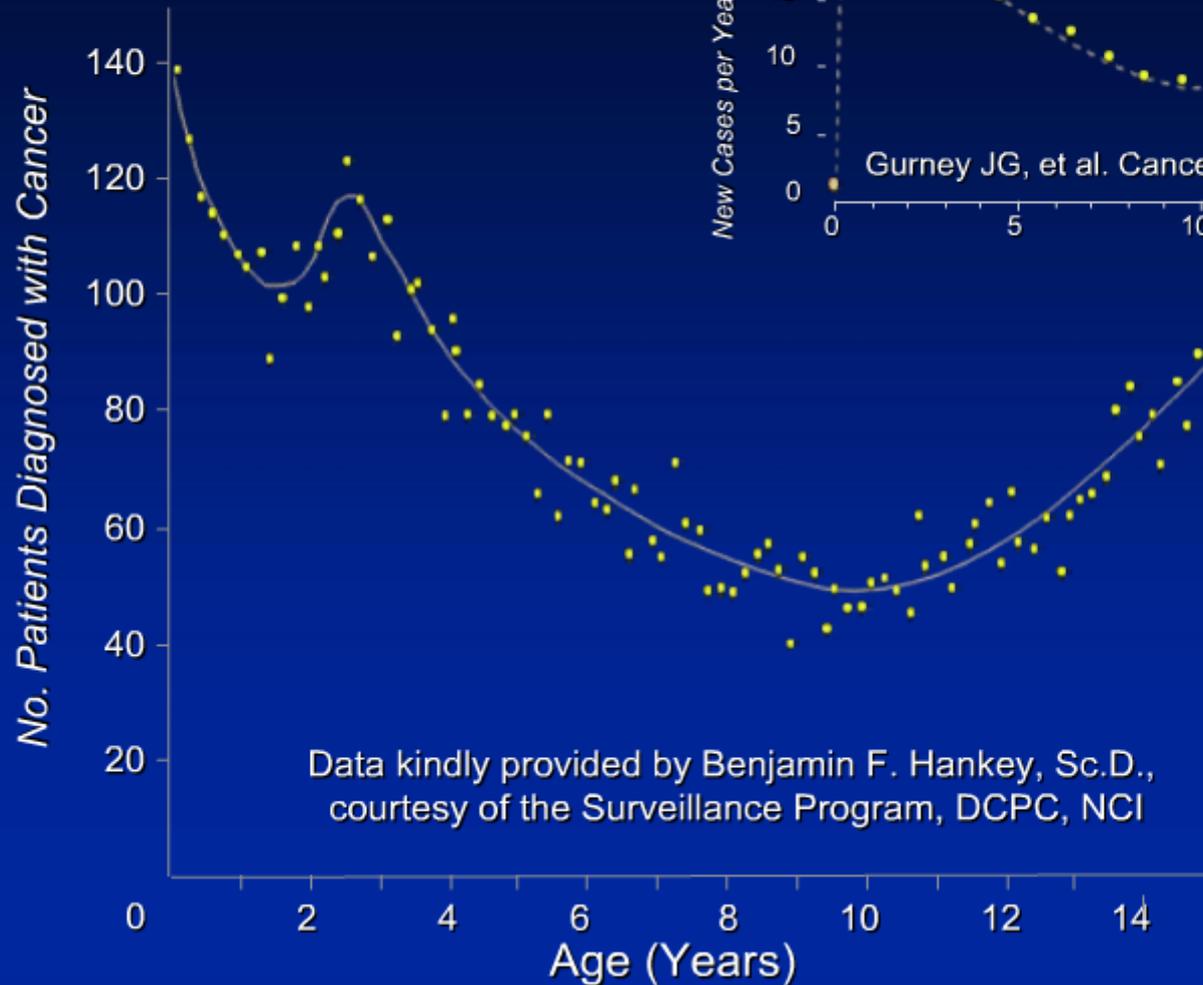
Site	Number
Genital	280,000
Digestive	250,600
Breast	205,000
Respiratory	183,200
Urinary	90,700
Lymphoma	60,900
Skin	58,300
Leukemia	30,800
Oral	29,000
Endocrine	22,700
Brain	17,000
Multiple Myeloma	14,600
Pediatric Cancer	12,400



Ries LAG et al eds. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER program. NIH Pub No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999

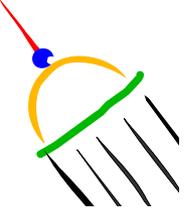
St. Jude Children's Research Hospital

N = 13,298 Children
Diagnosed with Cancer
U.S. SEER, 1973-1992

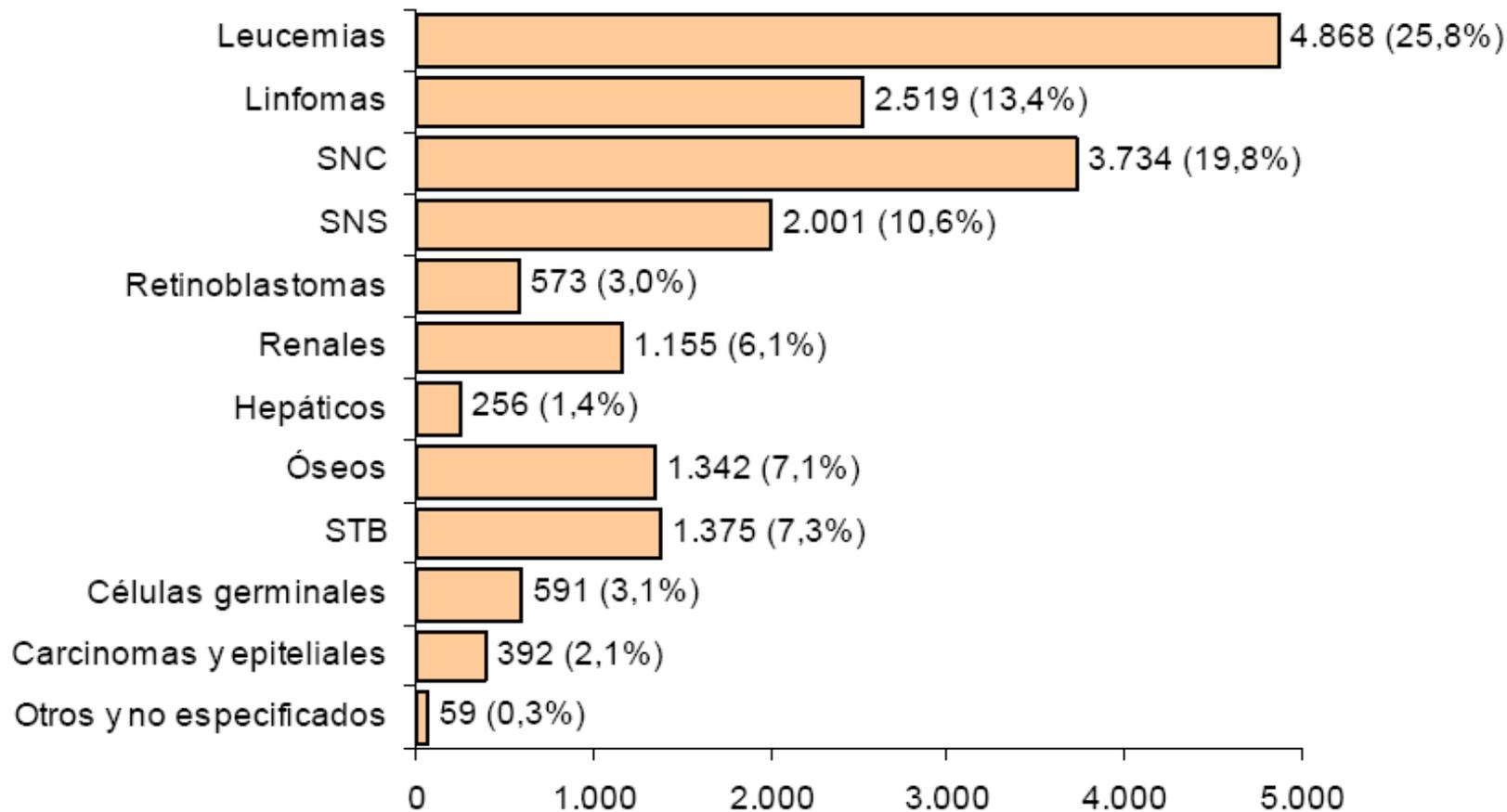


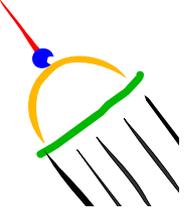
Gurney JG, et al. Cancer 75:2186, 1995

Data kindly provided by Benjamin F. Hankey, Sc.D.,
courtesy of the Surveillance Program, DCPC, NCI



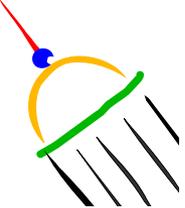
RNTI-SEHOP. Casos registrados 1980-2009 (0-14 años)





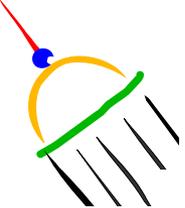
RNTI-SEHOP. Casos registrados por edad y sexo. 1980-2009 (0-14 años)

Grupos de edad	Niños	Niñas	Total	% del total
0 años	1.187	958	2.145	11,4%
1-4 años	3.781	2.937	6.718	35,6%
5-9 años	3.249	2.140	5.389	28,6%
10-14 años	2.597	2.016	4.613	24,5%
TOTAL	10.814	8.051	18.865	
% del total	57,3%	42,7%		

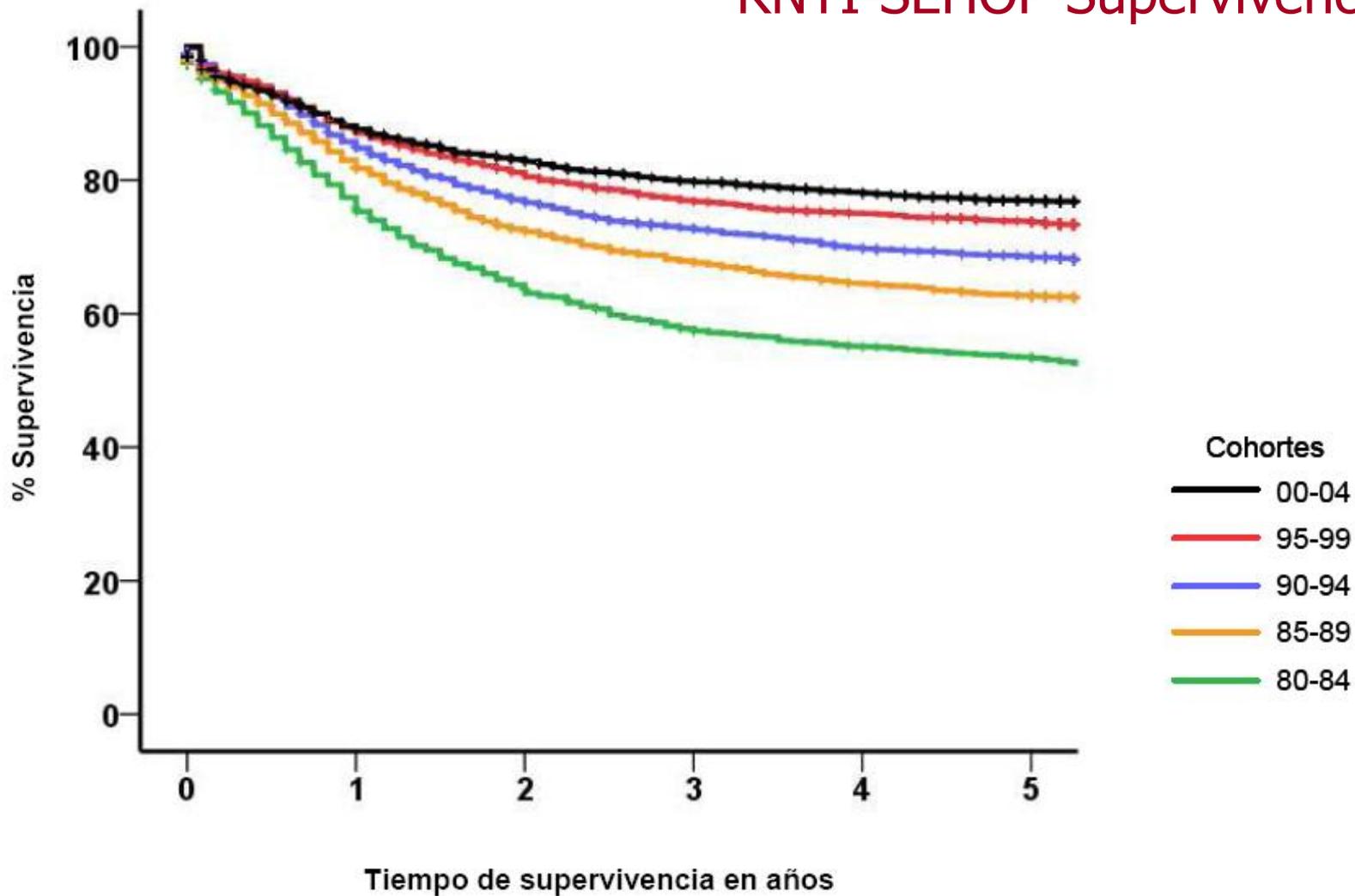


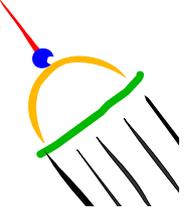
RNTI-SEHOP. Casos registrados por edad y diagnóstico. 1980-2009 (0-14 años)

Grupos diagnósticos	Grupos de edad								Total
	0		1-4		5-9		10-14		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Leucemias	271	5,6	2.203	45,3	1.482	30,4	912	18,7	4.868
Linfomas	29	1,2	493	19,6	979	38,9	1.018	40,4	2.519
SNC	236	6,3	1.180	31,6	1.380	37,0	938	25,1	3.734
SNS	782	39,1	916	45,8	240	12,0	63	3,1	2.001
Retinoblastomas	233	40,7	308	53,8	30	5,2	2	0,3	573
Renales	185	16,0	693	60,0	225	19,5	52	4,5	1.155
Hepáticos	89	34,8	123	48,0	16	6,3	28	10,9	256
Óseos	13	1,0	104	7,7	402	30,0	823	61,3	1.342
STB	153	11,1	461	33,5	417	30,3	344	25,0	1.375
Células germinales	117	19,8	168	28,4	107	18,1	199	33,7	591
Carcinomas y epiteliales	29	7,4	46	11,7	97	24,7	220	56,1	392
Otros y no especificados	8	13,6	23	39,0	14	23,7	14	23,7	59
TOTAL	2.145	11,4	6.718	35,6	5.389	28,6	4.613	24,5	18.865

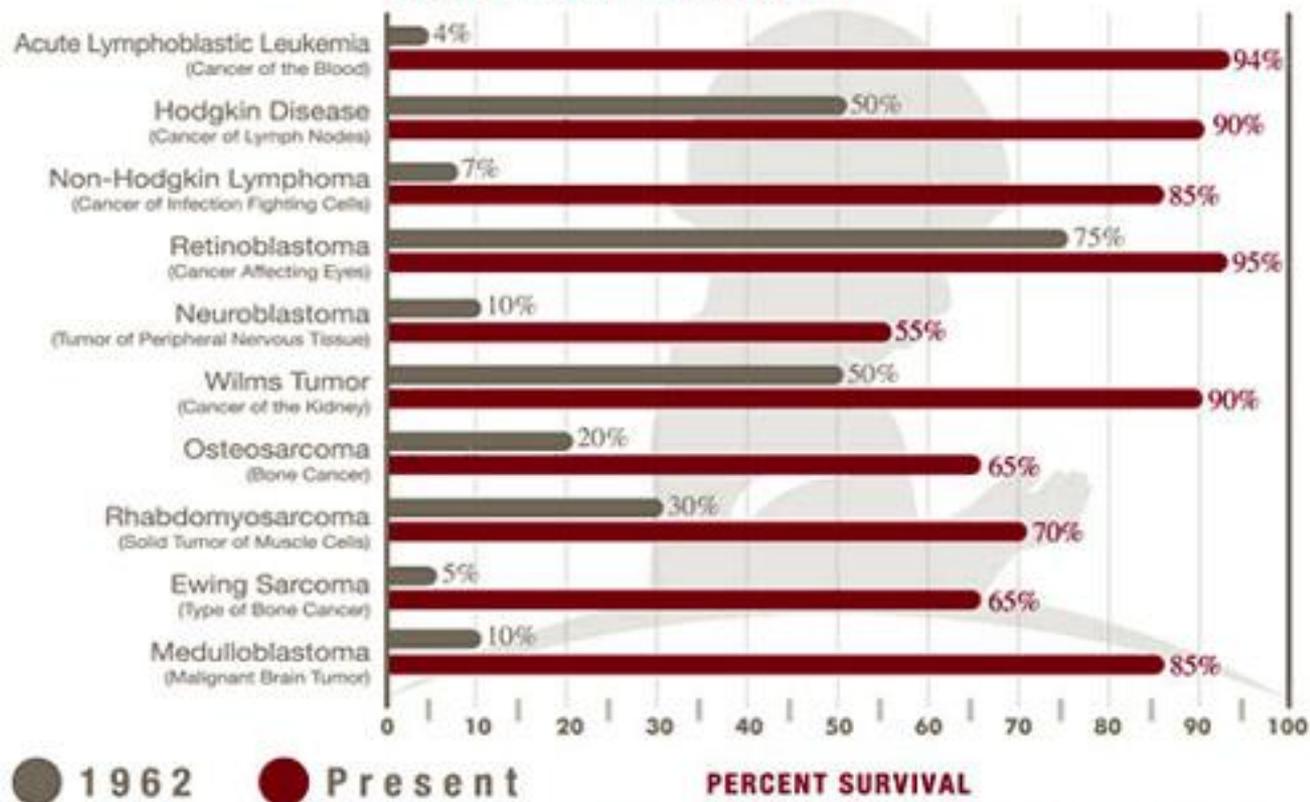


RNTI-SEHOP Supervivencia



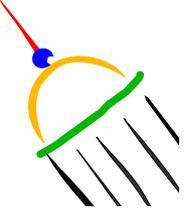


5-YEAR CANCER SURVIVAL RATES 1962 VS. PRESENT*

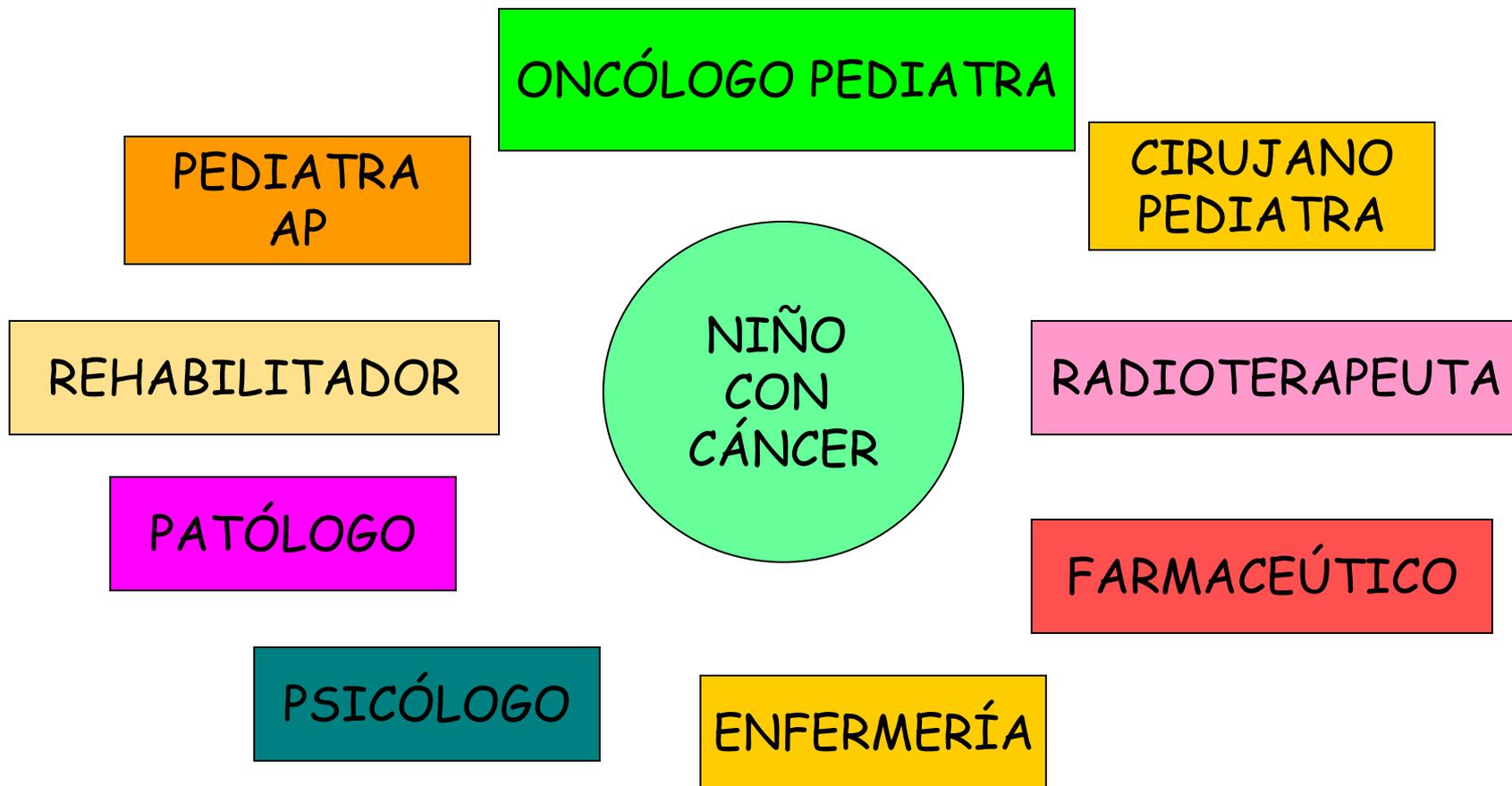


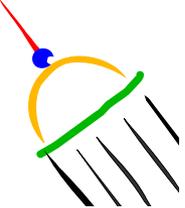
ALSAC/St. Jude Children's Research Hospital - Danny Thomas, Founder
800.822.6344 | www.stjude.org

*Based on national averages over the past 10 years in diseases St. Jude played a leading role in treating and curing.



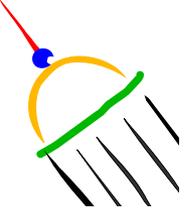
Tratamiento multidisciplinario





Formulación Magistral

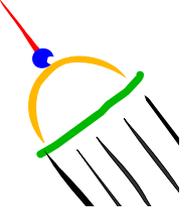




Formulación Magistral

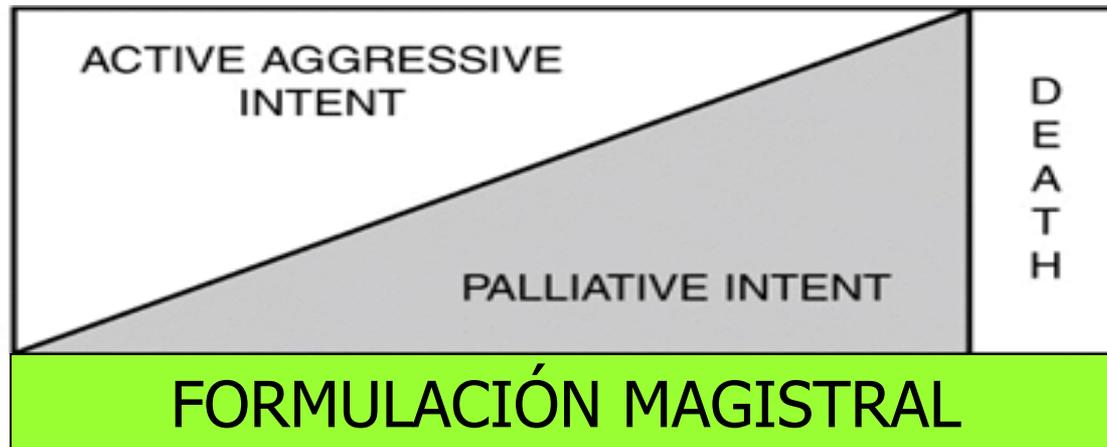
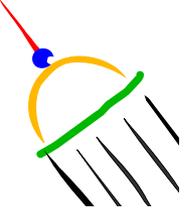


- “medicamento individualizado”
- Utilizar un principio activo que no esta disponible como especialidad farmacéutica
- Ajustar la dosis, forma farmacéutica o vía de administración a las necesidades de un determinado paciente.
- Sustituir una especialidad farmacéutica porque uno de los componentes de su excipiente no es bien tolerado por el paciente.

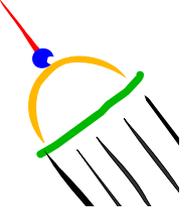


Papel de la Formulación Magistral en OP





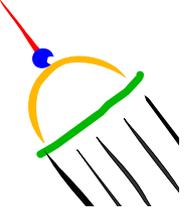
- Tratamiento de soporte
- Quimioterapia
- Tratamiento paliativo



Tratamiento de soporte/paliativo

- Analgésicos (Morfina)
- Anestésicos tópicos (Lidocaína viscosa)
- Sedantes (Midazolam)
- Antihipertensivos (Enalapril/Amlodipino)
- Anticomiciales (Gabapentina)
- Protectores gástricos (Omeprazol/Ranitidina)
- Corticoides (DXM)





Quimioterapia (QT)

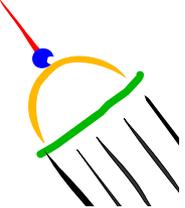


QT convencional "más es mejor...":

- afecta el DNA de la célula tumoral
- máxima dosis tolerada (MDT) → toxicidad
- son necesarios periodos de descanso entre ciclos
 - crecimiento de células tumorales
 - selección de clones resistentes a la QT

QT metronómica "menos es más..."

- afecta a la célula endotelial (efecto antiangiogénico)
- bajas dosis de QT sin periodos largos de descanso
→ menos toxicidad
- Menos resistencia

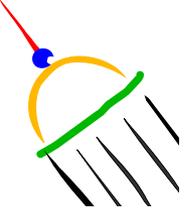


25% de niños
diagnosticados de
cáncer fallecen



Terapia Metronómica

- Inhibir el crecimiento tumoral a través de un mecanismo antiangiogénico
- Puede producir estabilización o respuesta en pacientes en recidiva o enfermedad refractaria
- Es mejor tolerada que la QT convencional
- La duración de los beneficios obtenidos puede ser más larga que con los tratamientos convencionales

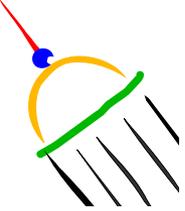


Toxicidad QT metronómica:

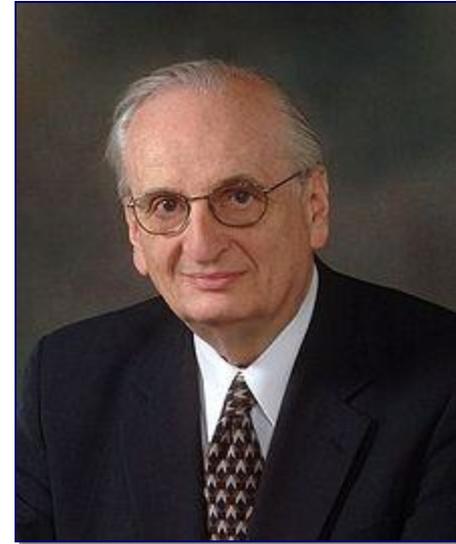
- Náuseas/vómitos grado 1
- Anemia y leucopenia grados 1-2
- Astenia grado 1-2

Vigilar dosis acumulativa!!!

(Etoposido y Temozolamida)



Recuerdo histórico.....

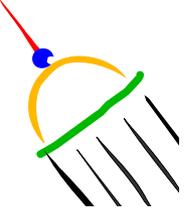


Judah Folkman
1933-2008



The New England
Journal of Medicine

Tumor angiogenesis: therapeutic implications
New England Journal of Medicine 1971; 285: 1182-1186



Nature Medicine **6**, 500 - 502 (2000)
doi:10.1038/74969



Chemotherapeutic drugs—more really is not better

"el cáncer es una enfermedad crónica y debería ser tratada como otras enfermedades crónicas".

(Isaiah Fidler)

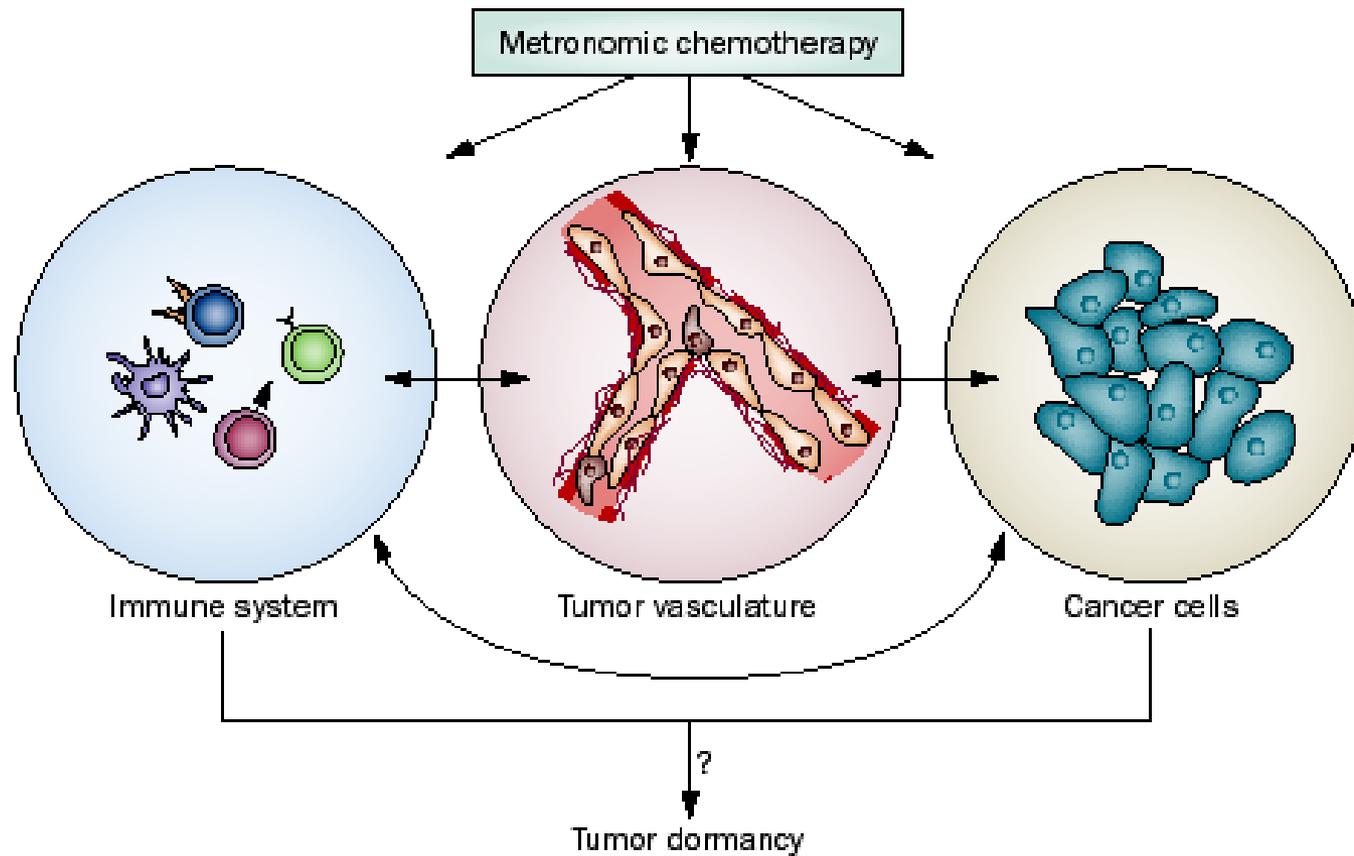
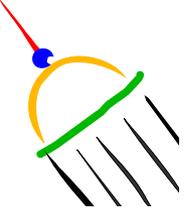


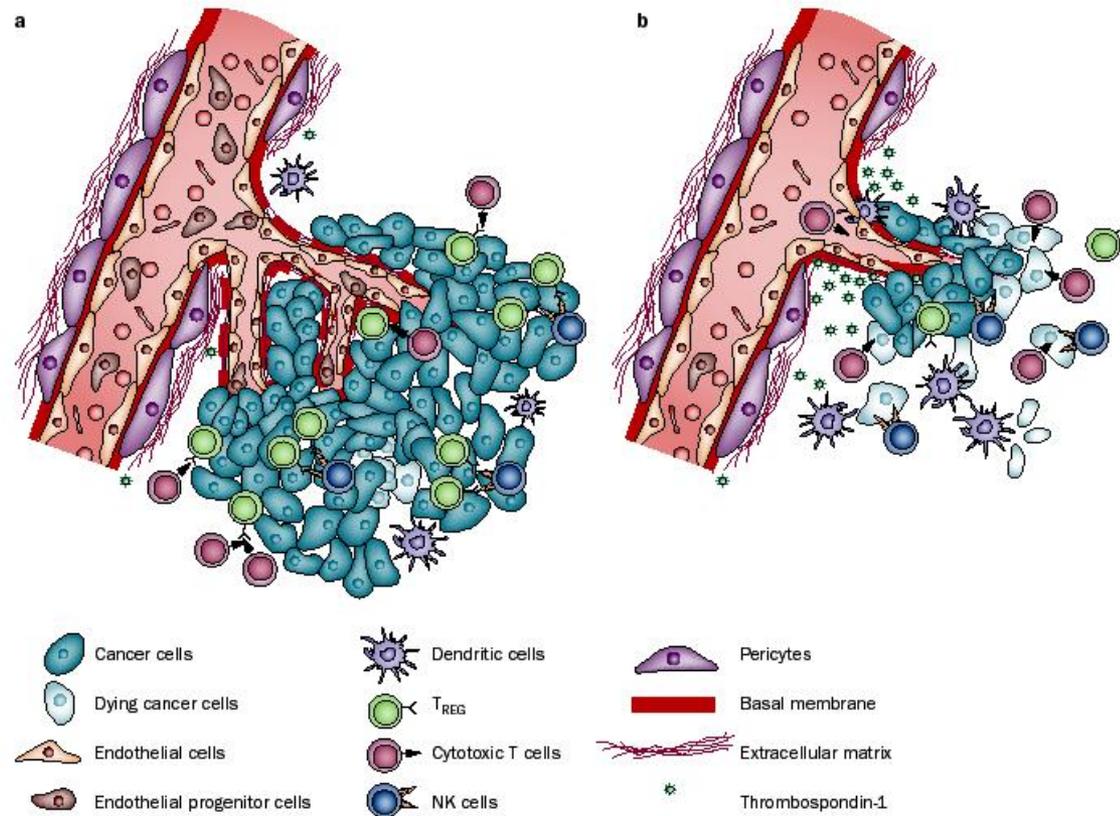
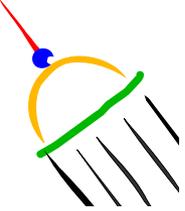
The Journal of Clinical Investigation | April 2000 | Volume 105 | Number 8

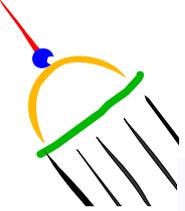
Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice

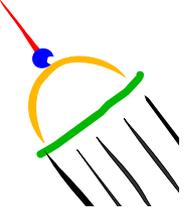
"terapia metronómica"

(Douglas Hanahan)







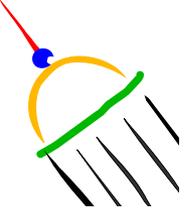


Fármacos más empleados

- Ciclofosfamida
- Vepeside
- Temozolamida
- Topotecan

- Celecoxib
- Talidomida
- Retinoico
- Valproico





A Feasibility Trial of Antiangiogenic (Metronomic) Chemotherapy in Pediatric Patients With Recurrent or Progressive Cancer

Kieran et al

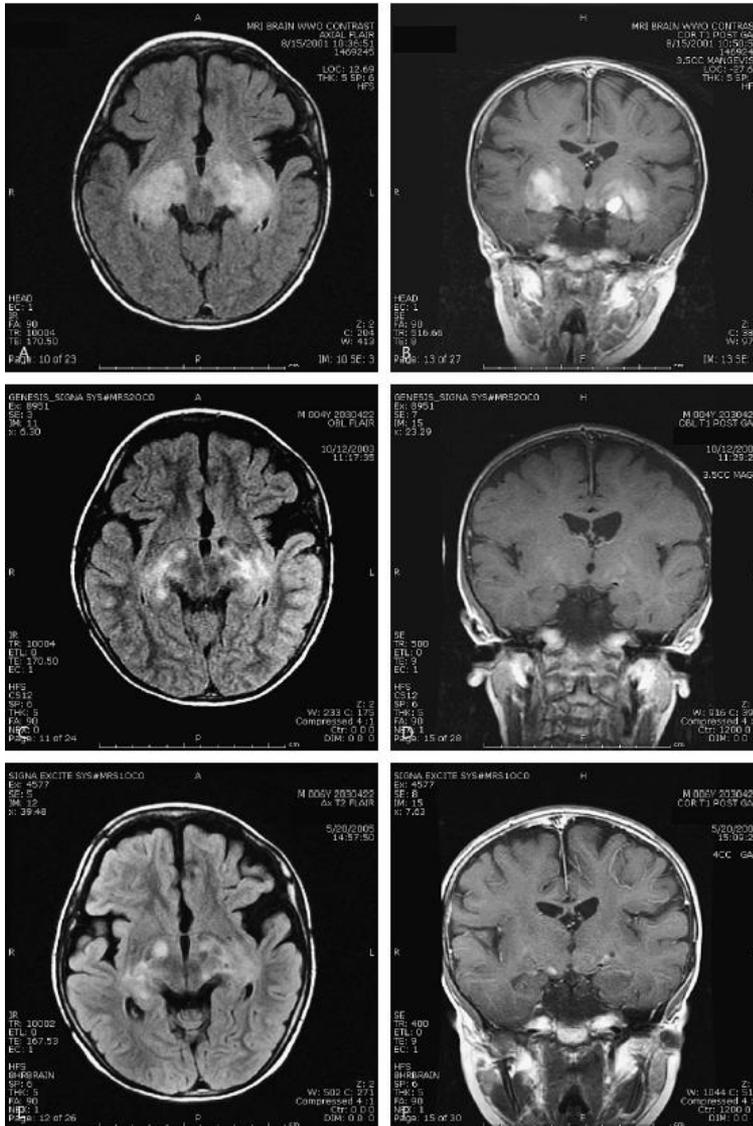
J Pediatr Hematol 2005

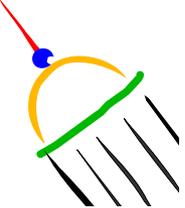
Celecoxib

Talidomida

Ciclofosfamida

Etoposido



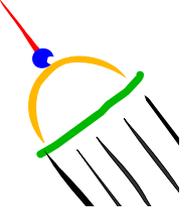


Feasibility of Metronomic Maintenance Chemotherapy Following High-Dose Chemotherapy for Malignant Central Nervous System Tumors

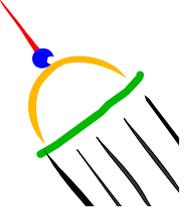
L. Mi Rim Choi, MD,¹ Brian Rood, MD,^{1,2} Naynesh Kamani, MD,^{2,3} Deborah La Fond, MS,¹ Roger J. Packer, MD,⁴
 Maria Rita Santi, MD,⁵ and Tobey J. MacDonald, MD^{1,2*}

	Cycle 1 (weeks 1–9)			Cycle 2 (weeks 10–18)			Cycle 3 (weeks 19–27)		
	Weeks 1–3	Weeks 4–6	Weeks 7–9	Weeks 10–12	Weeks 13–15	Weeks 16–18	Weeks 19–21	Weeks 22–24	Weeks 25–27
Etoposide	✓			✓			✓		
Isotretinoin	✓		✓		✓		✓		✓
Cyclophosphamide		✓			✓			✓	
Celecoxib ^a		✓		✓				✓	
Temozolomide			✓			✓			✓

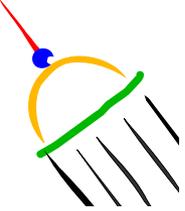
✓, Medications given at that time; ^aCelecoxib was administered to six patients.



Parents as well as pharmacies were given recommendations and guidelines for the administration of metronomic agents. Recommendations for most of the agents were taken directly from Children's Oncology Group clinical protocols [33,35,36]. Whenever possible, the agents were compounded into suspensions. In other cases, parents could make some modifications. For example, celecoxib could be made into a suspension by mixing the capsules in 5 cc of liquid just prior to administration and since isotretinoin is packaged in a soft gelatin caplet, parents could make a small hole and squeeze the contents into a small medicine cup or mix it with fatty foods. Temozolomide capsules could also be opened and the contents mixed in either apple juice or apple sauce.



Kieran 2005	CFM, VP16, Celecoxib y Talidomida
Baruchel 2006	Temozolamida
Stempak 2006	Celecoxib y Vinblastina o CFM
André 2008	VP16, CFM y Celecoxib
Choi 2008	CFM, VP16, Temozolamida, Celecoxib, Retinoico
López-Aguilar 2008	Talidomida, CBP, VCR y Fluvastatina
Sterba 2006/2010	COMBAT (Celecoxib, Retinoico, Temozolamida y VP16)
Minturn 2011	Topotecan



Stempak

Kieran

Sterba

Choi

André

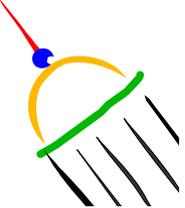
Table 3 Metronomic chemotherapy in pediatric cancer patients			
Patient population	Metronomic protocol	RR and CB (%)	Best responses
Refractory or relapsing tumors of various types ⁵⁸	Vinblastine (i.v., 3 times per week) Celecoxib (oral, daily)	RR: 0 CB: 17	CR: 0/17 PR: 0/17 SD: 9/17 with 3* PD: 8/17
	Cyclophosphamide (oral, daily) Celecoxib (oral, daily)	RR: 0 CB: 6	CR: 0/16 PR: 0/16 SD: 7/16 with 1* PD: 9/16
Refractory or relapsing tumors of various types ⁴¹	Etoposide (oral, daily, 3 weeks) alternating with cyclophosphamide (oral, daily, 3 weeks) Thalidomide (oral, daily) Celecoxib (oral, daily)	RR: 15 CB: 50	CR: 0/20 PR: 3/20 SD: 10/20 with 7* PD: 8/20
Refractory, relapsing or "high risk of relapse" tumors of various types ⁴⁰	Etoposide (oral, daily, 3 weeks) alternating with temozolomide (oral, daily, 6 weeks) Celecoxib (oral, daily) Retinoic acid (oral, daily, 2 weeks)	RR: 32 CB: 77	CR: 3/22 PR: 4/22 SD: 11/22 with 10* PD: 4/22
Refractory, relapsing or "high risk of relapse" brain tumors (age <5 years) ⁵⁷	Alternating combination every 3 weeks: celecoxib (oral, daily) and retinoic acid (oral, daily) and either temozolomide (oral, daily), etoposide (oral, daily) or cyclophosphamide (oral, daily)	RR: 20 CB: 80	CR: 0/10 PR: 2/10 SD: 6/10 all* PD: 2/10
Refractory, relapsing or "high risk of relapse" tumors ⁵⁹	Celecoxib (oral, daily) + etoposide (oral, daily, 2 weeks) alternating with cyclophosphamide (oral, daily, 2 weeks)	RR: 0 CB: 35	CR: 0/17 PR: 0/17 SD: 12/17 with 6* PD: 5/17

- Sarcomas
- **SNC**
- Otros

- **SNC**
- Otros

- **SNC**

*For more than 6 months. Abbreviations: CB, clinical benefit; CR: complete response; OR: objective response; PD, progressive disease; PR: partial response; RR, response rate; SD, stable disease.



Save the date !

18 & 19 March 2010

1st announcement

2nd Workshop on Metronomic Anti-Angiogenic Chemotherapy in Paediatric Oncology **Marseille, France**



FACULTY

Nicolas André, Marseille - France
Sylvain Baruchel, Toronto - Canada
Françoise Dignat-Georges, Marseille - France
Traoré Fousseyni, Bamako - Mali
Robert Gatenby, Tampa - USA
Jean-Claude Gentet, Marseille - France
Mark Kieran, Boston - USA
Sanna-Maria Kivuri, Helsinki - Finlande
Gérard Michel, Marseille - France
Odile Oberlin, Villejuif - France
Laetitia Padovani, Marseille - France
Eddy Pasquier, Sidney - Australia
Yuval Shaked, Toronto - Canada
Jaroslav Sterba, Brno - Czech Republic
Gilles Vassal, Villejuif - France
Arnauld Verschuur, Marseille - France

Contact

Nicolas André
nicolas.andre@ap-hm.fr

General organization
contact@atoutcom.com

Registration
from 1st September, 2009
www.atoutcom.com



NUEVOS FÁRMACOS, VIEJOS REMEDIOS

XV Curso de Actualización
en Oncología y Hematología
Pediátricas del Hospital
Universitario Vall d'Hebron

XVII Curso internacional
de Avances en Oncología
y Hematología Pediátricas

Barcelona, 1 de Octubre 2010

9.30-9.45h

Inauguración

Dra. A. Ochoa de Echaguen
Dr. J.M. Borrás
Dr. J. Sánchez de Toledo

9.45-10.15h

Conferencia Inaugural: Nuevos Fármacos. Legislación Europea
Dr. M. Stevens

10.15-12.15h

Mesa Redonda: Nuevos Fármacos
Moderador: Dr. C. Sábado

Cardioprotección

Dr. G. Bisogno

Novedades en el tratamiento del Sarcoma Osteogénico
Dr. L. Gros

Nuevas perspectivas en el tratamiento de la PTI
Dra. C. Díaz de Heredia

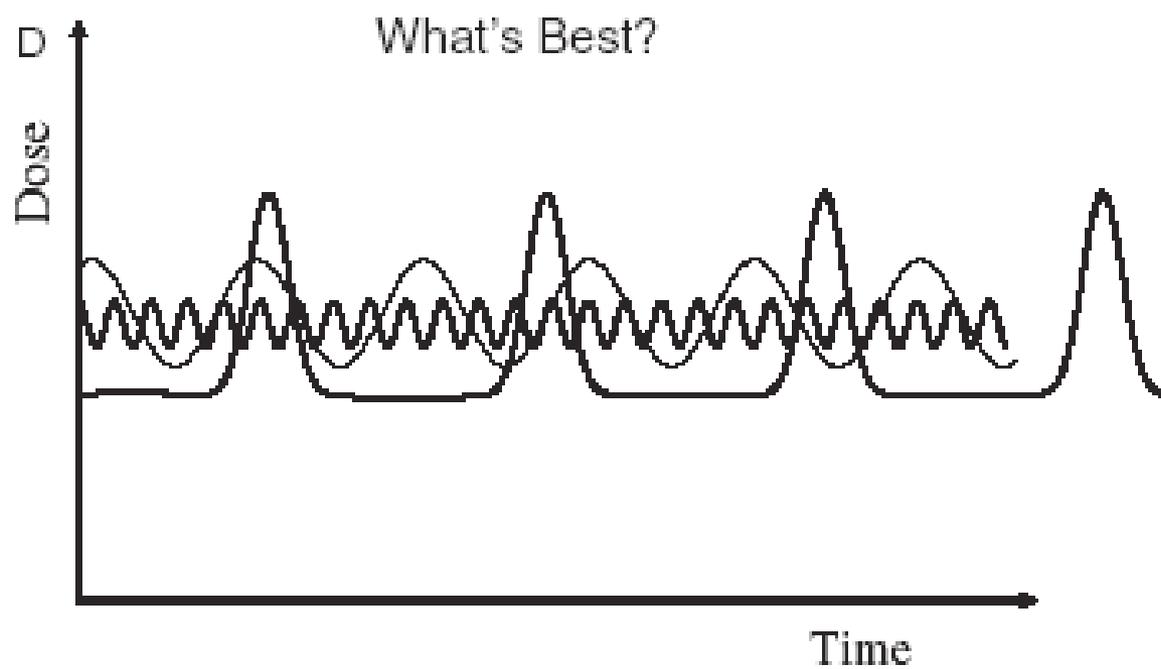
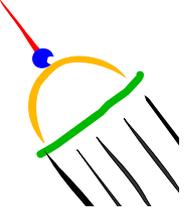
Quimioterapia metronómica
Dr. J. Sterba



Grupo de trabajo de
Terapia Metronómica
de la SEHOP

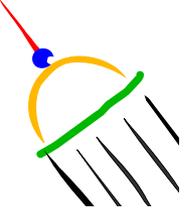
SEHOP

SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA
PEDIÁTRICAS



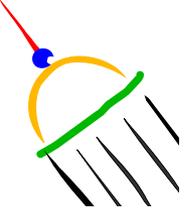
Kamen et al

J. Pediatr Hematol Oncol 2006 Jun; 28(6): 325-7



Conclusiones

- Importante valor en OP durante las diferentes fases de la enfermedad.
- Facilitan la realización correcta de los tratamientos
- Trabajo en equipo médico-farmacéutico.
- Protagonismo creciente de las terapias metronómicas, aunque son necesarios más estudios con grupos de pacientes más homogéneos.
- QT metronómica combinada con QT convencional +/- RT +/- otras terapias diana → estrategia emergente.



Agradecimientos al personal de Farmacia del Hospital Infantil Virgen del Rocío por su colaboración constante con los pacientes de Oncología Pediátrica



Muchas gracias
por su atención

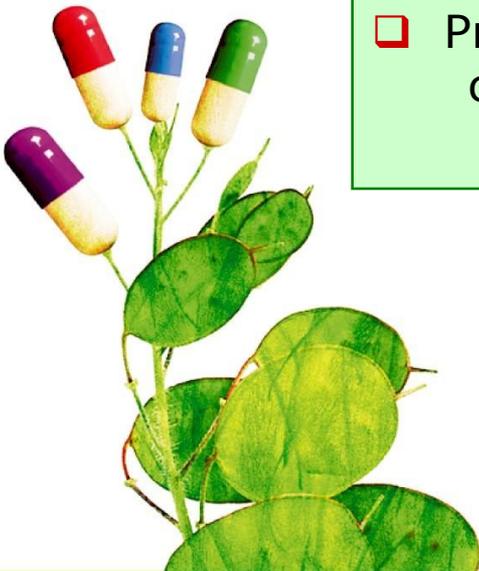
Formulación Magistral en Oncología pediátrica



Concha Alvarez del Vayo
FEA Farmacia Hospitalaria
Hospital Infantil Virgen del Rocío
14 de Abril 2011

Guión de contenidos

- ❑ Perfil de **pacientes externos** de oncología pediátrica atendidos 2009-2010 s^o farmacia
- ❑ Formulas elaboradas y dispensadas para **pacientes externos** oncología pediátrica 2009-2010
- ❑ Necesidad- objetivos formulación en oncología pediátrica
- ❑ Procedimientos de manipulación y elaboración de citostáticos orales : algunos detalles



2009-2010:



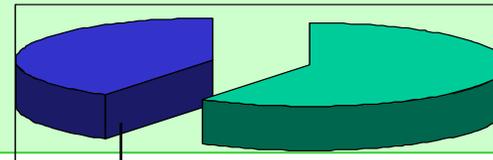
Pacientes **externos** Oncología pediátrica
(excluyo hematología → LLA)



118



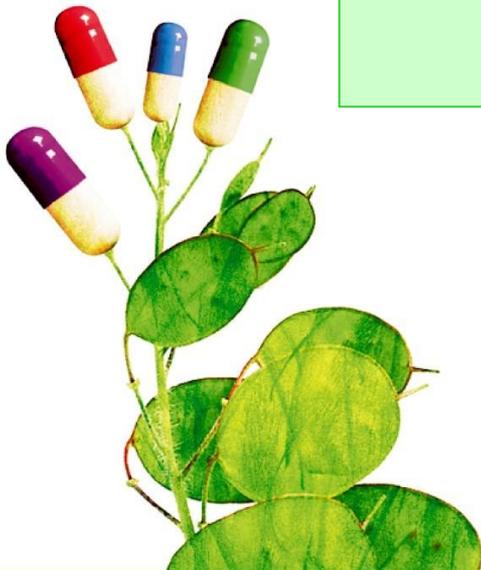
43 requieren fórmulas



■ no fórmula (62%)
■ necesidad de fórmula (37%)

Periodicidad media mensual

"solo lo muy necesario"

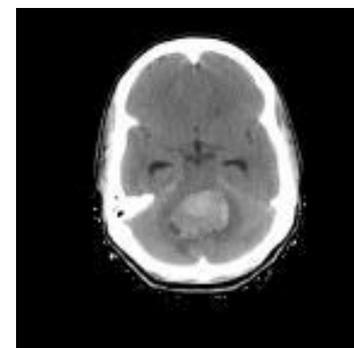
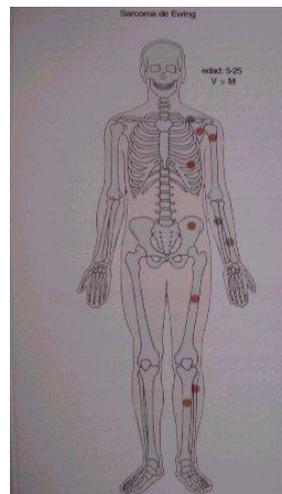
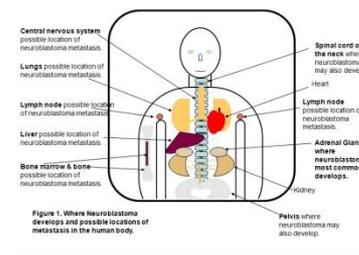




Perfil de **pacientes externos** de oncología pediátrica atendidos 2009-2010

2009-2010: 118 pacientes

- 18 Neuroblastoma
- 17 Sarcoma de Ewing
- 14 Meduloblastoma
- 11 Linfomas No Hodking
(5 Burkitt)
- 8 Rabdiomiosarcoma
- 7 Tumor de Wilms
- 6 Linfoma de Hodking
- 4 Osteosarcoma
- 4 *Tumor de tronco*
- 6 *Glioma*
- 4 Histocitosis
- 3 Tumor rabdoide teratoide



*Estadíos avanzados,
en recaída, 2^{as} líneas
Terapia metronómica*



Formulas elaboradas y dispensadas para **pacientes externos** Oncología pediátrica 2009-2010

- **Temozolamida 10 mg/ ml jbe (11 pacientes)**
 - tumores cerebrales (160 mg/m² 5 días)
 - meduloblastoma terapia metronómica
– (90 mg/ m²/día c/12 h 21 días)

Temozolomide Stability in Extemporaneously Compounded Oral Suspensions

Abstract

Temozolomide, commercially available in capsules, is an oral alkylating agent used to treat brain tumors. The purpose of this study was to determine the pharmaceutical acceptability and chemical stability of temozolomide in two extemporaneously compounded suspension formulations prepared from the capsules. The temozolomide oral suspensions were prepared from 100-mg commercial capsules yielding a nominal temozolomide concentration of 10 mg/mL. The suspension vehicles selected for testing were an equal parts mixture of Ora-Plus and Ora-Sweet and an equal parts mixture of Ora-Plus and Ora-Sweet SF. The suspensions were packaged in amber plastic screw-cap prescription bottles, which were stored at 25°C for 21 days or 4°C for 60 days.

Stability-indicating high-performance liquid chromatographic analysis revealed that the temozolomide concentration in both suspension vehicle combinations exhibited little or no loss for 60 days at 4°C. At 25°C, temozolomide losses were somewhat greater. In the Ora-Sweet formulation, the loss was 6% at 7 days; in the Ora-Sweet SF formulation, losses were about 8% at 14 days and 10% to 11% at 21 days.

Temozolomide extemporaneously prepared as oral suspensions from capsules in equal parts mixtures of Ora-Plus suspension vehicle with Ora-Sweet and with Ora-Sweet SF syrups with added povidone K-30 and acidified with citric acid were pharmaceutically acceptable and chemically stable for at least 60 days at 4°C. Refrigerated storage is recommended. The suspensions should not be stored at room temperature longer than 1 week if Ora-Sweet is used or longer than 2 weeks if Ora-Sweet SF is used.

Lawrence A. Trissel, BS, RPh, FASHP
TriPharma Research
Castler, North Carolina

Yanying Zhang, BS
Clinical Pharmacokinetic Research
Division of Pharmacy
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center
Houston, Texas

Susannah E. Koontz, PharmD, BCOP
Clinical Practice
Division of Pharmacy
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center
Houston, Texas

At the time this study was conducted, Mr. Trissel was in Clinical Pharmacokinetic Research, Division of Pharmacy, at The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas.

diagnosed glioblastoma multiforme with concomitant radiotherapy has been established in adult patients.¹⁰⁻¹⁴ Temozolomide has produced favorable results in other tumor types, such as untreated metastatic melanoma,¹⁵ although further studies are warranted to establish its exact role in the treatment of these cancers. The safety and tolerability of temozolomide have been determined for children with solid tumors,¹⁶ but studies on its efficacy specifically for the treatment of pediatric brain tumors have produced conflicting results.^{17,18} Further studies on temozolomide's use in pediatric malignancies are warranted, and such studies are now being conducted by the Children's Oncology Group.

A variety of temozolomide dosing regimens have been investiga-



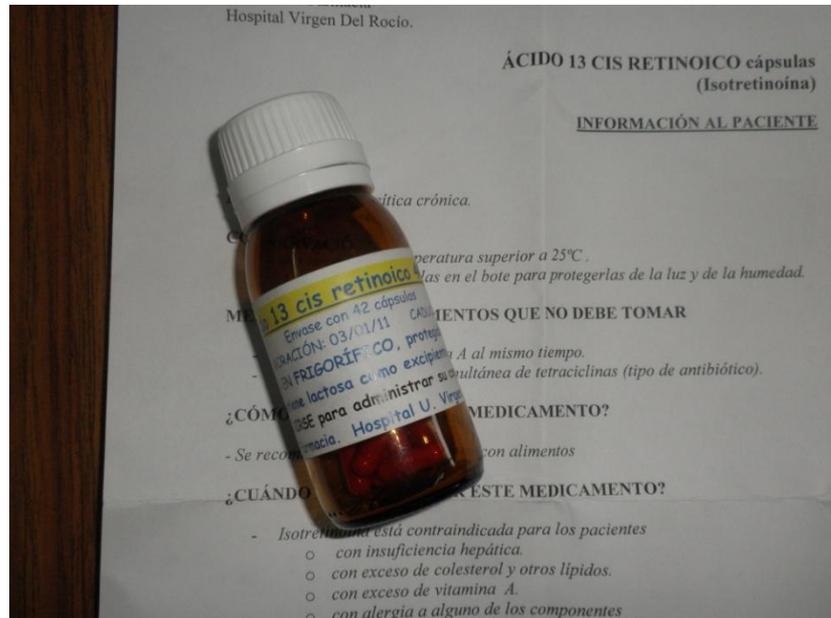
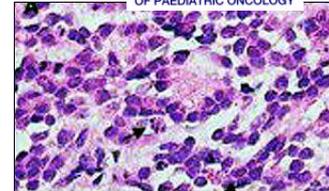
13 cis retinoico cápsulas (11 pacientes)

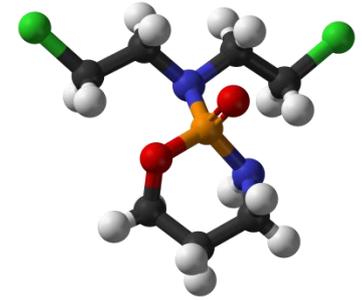
Neuroblastoma AR

5.33 mg/k/día c/12 6 ciclos de 14 días

Terapia metronómica meduloblastoma

(100 mg/m²/día c/12 ciclos de 21 días)





Stability of Cyclophosphamide in Extemporaneous Oral Suspensions

• Tali

Rachel Kennedy, Daniel Groepper, Michael Tagen, Robbin Christensen, Fariba Navid, Amar Gajjar, and Clinton F Stewart

• Gal

The alkylating agent cyclophosphamide is a widely administered chemotherapeutic drug used to treat a broad spectrum of malignancies.^{1,2} After activation of cyclophosphamide by hepatic enzymes, the active metabolite forms covalent bonds with DNA and proteins, inducing cell death.²⁻⁴ Cyclophosphamide is often administered intravenously as induction therapy.⁵ Significant dose-dependent toxicities, particularly myelosuppression, occur in both children and adults.^{6,7}

Tumor growth is largely supported by angiogenesis.⁸ High-dose cyclophosphamide has been shown to have an anti-angiogenic effect in tumor cells.⁹ However, administering continuous low-dose oral cyclophosphamide (ie, metronomic therapy) also prevents angiogenesis, with less risk of toxicity.^{7,9-11} Metronomic cyclophosphamide delayed progression of prostate cancer, breast cancer, and erythro-leukemia in mouse models, with minimal toxicity.^{12,13} In adults with metastatic breast cancer, Colleoni and colleagues found that metronomically administered cyclophosphamide achieves significant long-term disease stability with minimal leukopenia.¹¹ In pediatric studies, low-dose metronomic cyclophosphamide was well tolerated and showed promising response with little toxicity in patients with heavily pretreated solid tumors.^{14,15}

Due to daily drug administration during maintenance therapy, it is preferable to give cyclophosphamide orally,

Author information provided at end of text.

theannals.com

BACKGROUND: Cyclophosphamide, an alkylating agent, is widely used for the treatment of many adult and pediatric malignancies. The stability of cyclophosphamide in aqueous- and methylcellulose-based oral suspending vehicles is currently unknown.

OBJECTIVE: To develop and validate a stability-indicating high-performance liquid chromatography (HPLC) method to measure cyclophosphamide concentrations in simple syrup and Ora-Plus, and assess the 56-day chemical stability and physical appearance of cyclophosphamide in these suspensions at both room temperature (22 °C) and 4 °C.

METHODS: The intravenous formulation of cyclophosphamide was diluted to 20 mg/mL in NaCl 0.9%, compounded 1:1 with either suspending vehicle, and stored in the dark in 3-mL amber polypropylene oral syringes at 4 °C and 22 °C. Aliquots from each syringe were obtained on days 0, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, and 56 and assayed using the validated stability-indicating HPLC-UV method. A C18 analytical column was used to separate cyclophosphamide from the internal standard, ifosfamide, with a mobile phase of 21% acetonitrile in 79% sodium phosphate buffer. The suspension was examined for odor change, visually examined under normal fluorescent light for color change, and examined under a light microscope for evidence of microbial growth.

RESULTS: Samples of cyclophosphamide in both simple syrup and Ora-Plus were stable when kept at 4 °C for at least 56 days. At room temperature, cyclophosphamide in simple syrup and Ora-Plus had a shelf life of 8 and 3 days, respectively. No changes in color or odor or evidence of microbial growth were observed.

CONCLUSIONS: Cyclophosphamide can be extemporaneously prepared in simple syrup or Ora-Plus and stored for at least 2 months under refrigeration without significant degradation.

KEY WORDS: cyclophosphamide, Ora-Plus, oral suspension, simple syrup.

Ann Pharmacother 2010;44:295-301.

Published Online, 26 Jan 2010, *theannals.com*, DOI 10.1345/aph.1M578

and in the case of young children, to administer it as an oral suspension. A previous oral suspension of cyclophosphamide was prepared in aromatic elixir, USP; however, this vehicle is no longer commercially available. Although it was reported that cyclophosphamide is stable for at least 2 weeks at 5 °C in aromatic elixir, USP, its stability in modern suspending agents is unknown.¹⁶ In this study, we

tas (8)

ión posológica

sp oral(8)

il de 300 mg.

ución oral(6)

y dif deglucion o

macotherapy 2010; 44: 295





- Omeprazol 2 mg/ ml susp oral(5)
 - Sonda o dificultades de deglución
- Ranitidina solución oral(5)
 - Sonda ,dificultades de deglución, dosis <<comerciales
- Melatonina cápsulas y susp oral(5)
 - Alterac ritmo sueño/vigilia
- Lidocaína viscosa oral(4)
 - mucositis, aftas..
- Dexametasona cápsulas altas dosis(2)
- Enoxaparina redosificaciones(2)
- Filgrastim redosificaciones (2)



Effect of buffer and antioxidant on stability of a mercaptopurine suspension

HAMIDREZA MONTAZERI ALIABADI, MARCEL ROMANICK, SUNIL DESAI, AND AFSANEH LAVASANIFAR

- Metotrexato 2 mg
- Procarbaccina pape
- Mercaptopurina su
- Clonidina 100 mcc
- Saliva artificial(1)
- Etopósido soluc or
- Vancomicina soluc
- Oseltamivir solucio

Mercaptopurine is an analogue of the natural purines hypoxanthine and adenine. It is activated by intracellular conversion to nucleotides that interfere with DNA synthesis.¹ Mercaptopurine, one of the main agents used to treat acute lymphoblastic leukemia,²⁻⁵ is also used in the treatment of myeloid leukemias.⁶ The drug is also used to treat many types of autoimmune diseases, including systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, acute idiopathic nephrotic syndrome, ulcerative colitis,⁷ and inflammatory bowel syndrome.^{7,8} In the treatment of leukemia, mercaptopurine is usually used with methotrexate⁹ due to an increase in the bioavailability of mercaptopurine with the addition of methotrexate.¹⁰

For clinical use, mercaptopurine is only available as a 50-mg oral tablet in North America,^{7,11} even though it is used in several pediatric chemotherapy protocols. These tablets are often not appropriate for administration to infants and small children due to their difficulty in swallowing tablets or a need for smaller doses

Purpose. The stability of standard and modified mercaptopurine suspensions when stored at room temperature and under refrigerated conditions to test the feasibility of increasing shelf life was studied.

Methods. A 50-mg/mL mercaptopurine suspension was compounded by adding simple syrup, cherry syrup, and sterile water for irrigation to triturated mercaptopurine tablets for the initial reference formulation. Three additional formulations were prepared by adding an antioxidant (ascorbic acid 10 mg), a buffer (sodium phosphate monobasic monohydrate 500 mg), and a combination of antioxidant and buffer to the reference formulation. Each compounded batch was divided into two parts and stored in amber bottles at room temperature (19–23 °C) or under refrigerated conditions (4–8 °C). Analysis through high-performance liquid chromatography determined mercaptopurine levels after three and seven days and weekly thereafter for at least two weeks after shelf life was reached under specified storage conditions. Solutions with at least 93% of the original mercaptopurine concentration and with no observable sign of aggregation or cake formation were considered stable.

Results. The reference suspension of mercaptopurine showed an acceptable physical and chemical stability of up to 5 weeks when stored at room temperature. The addition of ascorbic acid extended the shelf life of the compounded suspension to 11 weeks. However, the addition of sodium phosphate monobasic did not improve the stability of mercaptopurine in the suspension. The results showed a higher stability for all formulations after storage at room temperature compared with those stored in a refrigerator.

Conclusion. A standard oral suspension of mercaptopurine contained an acceptable drug concentration for up to 5 weeks when stored at room temperature. The addition of ascorbic acid at a concentration of 0.1% w/v to the standard formulation increased the suspension's shelf life at room temperature to 11 weeks.

Index terms: Aggregation; Antineoplastic agents; Antioxidants; Ascorbic acid; Buffers; Concentration; Mercaptopurine; Sodium phosphate monobasic monohydrate; Stability; Storage; Suspensions; Temperature; Vehicles

Am J Health-Syst Pharm. 2008; 65:441-7

in this age group. To circumvent this problem, many hospital pharmacists use mercaptopurine tablets in preparing oral suspensions of the

HAMIDREZA MONTAZERI ALIABADI, PHARM.D., is Graduate Student, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Alberta (UA), Edmonton, Canada. MARCEL ROMANICK, B.Sc. PHARM., is Clinical Practice Leader, Pediatrics Regional Pharmacy Services; and SUNIL DESAI, M.B.Ch.B., D.C.H., M.R.C.P. (UK), F.R.C.P. (C), is Associate Professor, Division of Pediatric Hematology/Oncology/ Palliative Care, Department of Pediatrics, Stollery Children's Hospital, Edmonton. AFSANEH LAVASANIFAR, PHARM.D., PH.D., is Associate Professor, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, UA.

Address correspondence to Dr. Lavasanifar at the Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Alberta, Edmonton, Alberta T6G 2N8, Canada (alavasanifar@pharmacy.ualberta.ca).

The assistance of Amy Lee, Sandra Lee, Ellen Mah, Rosemarie San Pedro, Jane Xu, and Vishwanatha Somayajji is acknowledged.

Copyright © 2008, American Society of Health-System Pharmacists, Inc. All rights reserved. 1079-2082/08/0301-0441\$06.00. DOI 10.2146/ajhp070325



Necesidad- objetivos formulación en oncología pediátrica

- ❑ **Adaptación a necesidades del paciente:**
 - Imposibilidad de deglución:
 - ❑ Edad(13 cis retinoico, temozolomida, metotrexato)
 - ❑ Sonda NE.(omeprazol, ranitidina)
 - ❑ Disminuir nº de comprimidos-cápsulas(talidomida)
- ❑ **Individualización posológica** (ciclofosfamida, gabapentina, clonidina)
- ❑ **Lagunas terapéuticas** (Melatonina)
- ❑ **Eficiencia**(talidomida, temozolomida)

- ❑ *Cubre desabastecimientos*
- ❑ *Facilita Terapias combinadas(antituberculosos, antiretrovirales)*



Procedimientos de manipulación y elaboración de citostáticos orales : algunos detalles

Cabinas y EPI's :

- No obviar medidas de protección individual, conocer PNT
- Cabinas extractoras filtro específico partículas en suspensión
- No CFLV
 - daña filtro HEPA partículas sólidas en suspensión;
 - imposibilidad de pesada)



Procedimientos de manipulación y elaboración de citostáticos orales : algunos detalles



Material de laboratorio:

- Diseño de PNT exclusivamente con material desechable (soluciones)
- Si fuese necesario material no desechable, exclusivo para citostáticos(evitar contaminación cruzada)

COMPOSICIÓN METOTREXATO 2 MG/ ML SOLUCION ORAL

Metotrexato vial líquido 25 mg/ ml.....	100 mg(=4 ml)
Bicarbonato sódico 1 M.....	12 ml
Jarabe simple.....	13 ml
Agua purificada c.s.p.....	50 ml

MODUS OPERANDI

- 1.- En una jeringa de 50 ml, introducir por el cono el metotrexato y después el jarabe simple.
- 2.- Añadir el bicarbonato a la mezcla anterior.
- 3.-Completar con el agua hasta el volumen final.
4. Introducir aire en la jeringa y agitar hasta completa homogeneización.
- 5.-Envasar en frasco plástico topacio con tapón obturador para jeringa.



Procedimientos de manipulación y elaboración de citostáticos orales : algunos detalles



- Materias primas:** especialidades vs p.a
- Ciclofosfamida, MTX: especialidad
 - Busulfán: producto
 - especialidad#producto
 - El caso de la temozolomida



Envases:

- Tarados previamente.
- Jeringas precargadas unidosis
ó plástico con obturador para jeringas (*si datos de estabilidad*)



Procedimientos de manipulación y elaboración de citostáticos orales : algunos detalles

Validación elaboración:

- Doble comprobación todos los procedimientos de pesada, enrase, mezclado, etiquetado





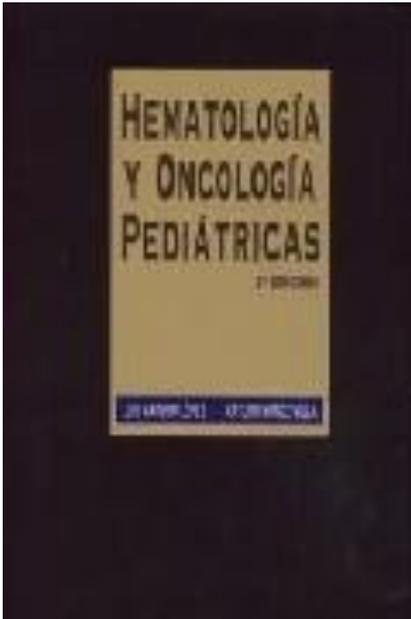
A multinational registry for rhabdoid tumors of any anatomical site

EUROPEAN RHABDOID REGISTRY

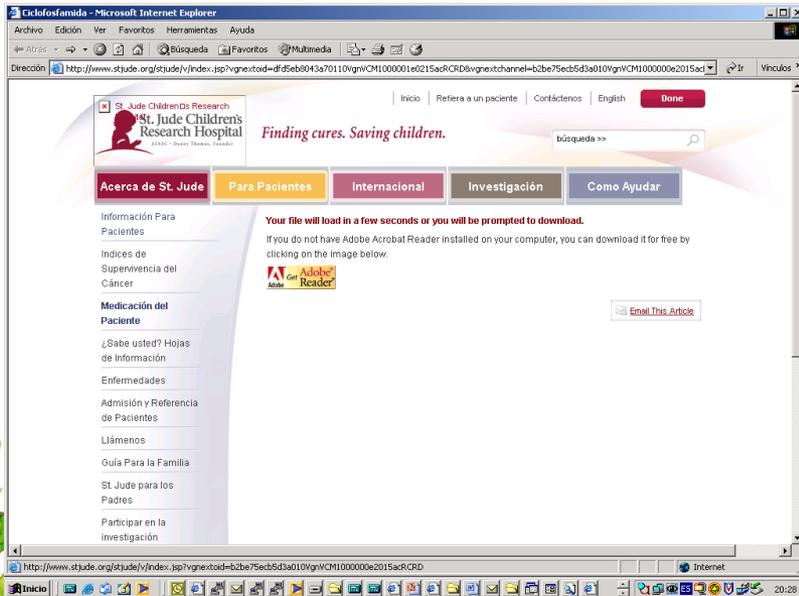
EU-RHAB



Contact: earhab@uni-muenster.de
michael.fuehwald@ukmuenster.de, graf@uks.eu



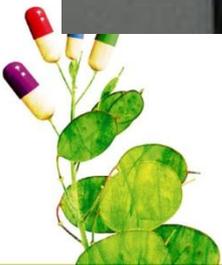
•Validación de dosificación:
conocer los protocolos y
patologías



Confirmar la comprensión
del paciente y dar
información por escrito



Gracias



Oral Administration of an Easily Prepared Solution of Injectable Methotrexate Diluted in Water: A Comparison of Serum Concentrations vs Methotrexate Tablets and Clinical Utility

PETER S. MARSHALL and ELIE GERTNER

ABSTRACT. *Objective.* To investigate whether the injectable formulation of methotrexate (MTX) given as an easily prepared oral solution of MTX diluted in water results in serum concentrations similar to those obtained with MTX tablets; to describe an easy and safe method of dispensing the drug.

Methods. Six patients (5 women, 1 man) with rheumatoid arthritis were given 10 mg of liquid MTX orally. The liquid was prepared by diluting 0.4 ml of the injectable formulation of MTX (50 mg/2 ml) in 8 ounces of water. One to 2 weeks later these patients were given 10 mg of MTX in the tablet form. MTX serum concentrations were determined using a fluorescence polarization immunoassay. The area under the concentration vs time curve (AUC), maximum concentration (C_{max}), and the time to reach maximum concentration (t_{max}) were determined from the resulting concentration vs time curves.

Results. There was no statistical difference in the variables measured (AUC, C_{max} , t_{max}), demonstrating comparable concentrations with these 2 methods of MTX administration. Patients found the medication easy to administer, potential hazards with the use of needles were avoided, and the cost of the drug was greatly decreased.

Conclusion. The administration of this easily prepared MTX solution is an alternative to the conventional administration of MTX tablets, and may be of particular benefit in patients with financial limitations. (*J Rheumatol* 1996;23:455-8)

Key Indexing Terms:
METHOTREXATE
ADMINISTRATION

PHARMACOKINETICS
RHEUMATOID ARTHRITIS



Effect of buffer and antioxidant on stability of a mercaptopurine suspension

HAMIDREZA MONTAZERI ALIABADI, MARCEL ROMANICK, SUNIL DESAI, AND AFSANEH LAVASANIFAR

Mercaptopurine is an analogue of the natural purines hypoxanthine and adenine. It is activated by intracellular conversion to nucleotides that interfere with DNA synthesis.¹ Mercaptopurine, one of the main agents used to treat acute lymphoblastic leukemia,²⁻⁵ has also been used in the treatment of myeloid leukemias.⁶ The drug has also been used to treat many types of autoimmune diseases, including systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, acute idiopathic nephrotic syndrome, ulcerative colitis,⁷ and inflammatory bowel syndrome.^{7,8} In the treatment of leukemia, mercaptopurine is usually used with methotrexate⁹ due to an increase in the bioavailability of mercaptopurine with the addition of methotrexate.¹⁰

For clinical use, mercaptopurine is only available as a 50-mg oral tablet in North America,^{7,11} even though it is used in several pediatric chemotherapy protocols. These tablets are often not appropriate for administration to infants and small children due to their difficulty in swallowing tablets or a need for smaller doses

Purpose. The stability of standard and modified mercaptopurine suspensions when stored at room temperature and under refrigerated conditions to test the feasibility of increasing shelf life was studied.

Methods. A 50-mg/mL mercaptopurine suspension was compounded by adding simple syrup, cherry syrup, and sterile water for irrigation to triturated mercaptopurine tablets for the initial reference formulation. Three additional formulations were prepared by adding an antioxidant (ascorbic acid 10 mg), a buffer (sodium phosphate monobasic monohydrate 500 mg), and a combination of antioxidant and buffer to the reference formulation. Each compounded batch was divided into two parts and stored in amber bottles at room temperature (19–23 °C) or under refrigerated conditions (4–8 °C). Analysis through high-performance liquid chromatography determined mercaptopurine levels after three and seven days and weekly thereafter for at least two weeks after shelf life was reached under specified storage conditions. Solutions with at least 93% of the original mercaptopurine concentration and with no observable sign of aggregation or cake formation were considered stable.

Results. The reference suspension of mercaptopurine showed an acceptable physical and chemical stability of up to 5 weeks when stored at room temperature. The addition of ascorbic acid extended the shelf life of the compounded suspension to 11 weeks. However, the addition of sodium phosphate monobasic did not improve the stability of mercaptopurine in the suspension. The results showed a higher stability for all formulations after storage at room temperature compared with those stored in a refrigerator.

Conclusion. A standard oral suspension of mercaptopurine contained an acceptable drug concentration for up to 5 weeks when stored at room temperature. The addition of ascorbic acid at a concentration of 0.1% w/v to the standard formulation increased the suspension's shelf life at room temperature to 11 weeks.

Index terms: Aggregation; Antineoplastic agents; Antioxidants; Ascorbic acid; Buffers; Concentration; Mercaptopurine; Sodium phosphate monobasic monohydrate; Stability; Storage; Suspensions; Temperature; Vehicles

Am J Health-Syst Pharm. 2008; 65:441-7

in this age group. To circumvent this problem, many hospital pharmacies use mercaptopurine tablets in preparing oral suspensions of the

HAMIDREZA MONTAZERI ALIABADI, PHARM.D., is Graduate Student, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Alberta (UA), Edmonton, Canada. MARCEL ROMANICK, B.Sc. PHARM., is Clinical Practice Leader, Pediatrics Regional Pharmacy Services, and SUNIL DESAI, M.B.Ch.B., D.C.H., M.R.C.P. (UK), F.R.C.P. (C), is Associate Professor, Division of Pediatric Hematology/Oncology/Palliative Care, Department of Pediatrics, Stollery Children's Hospital, Edmonton. AFSANEH LAVASANIFAR, PHARM.D., PH.D., is Associate Professor, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, UA.

Address correspondence to Dr. Lavasanifar at the Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Alberta, Edmonton, Alberta T6G 2N8, Canada (alavasanifar@pharmacy.ualberta.ca).

The assistance of Amy Lee, Sandra Lee, Ellen Mah, Rosemarie San Pedro, Jane Xu, and Vishwanatha Somayaji is acknowledged.

Copyright © 2008, American Society of Health-System Pharmacists, Inc. All rights reserved. 1079-2082/08/0301-0441\$06.00. DOI 10.2146/ajhp070325

Oncology

Stability of Cyclophosphamide in Extemporaneous Oral Suspensions

Rachel Kennedy, Daniel Groepper, Michael Tagen, Robbin Christensen, Fariba Navid, Amar Gajjar, and Clinton F Stewart

The alkylating agent cyclophosphamide is a widely administered chemotherapeutic drug used to treat a broad spectrum of malignancies.^{1,2} After activation of cyclophosphamide by hepatic enzymes, the active metabolite forms covalent bonds with DNA and proteins, inducing cell death.^{2,4} Cyclophosphamide is often administered intravenously as induction therapy.⁵ Significant dose-dependent toxicities, particularly myelosuppression, occur in both children and adults.^{6,7}

Tumor growth is largely supported by angiogenesis.⁸ High-dose cyclophosphamide has been shown to have an antiangiogenic effect in tumor cells.⁹ However, administering continuous low-dose oral cyclophosphamide (ie, metronomic therapy) also prevents angiogenesis, with less risk of toxicity.^{7,9-11} Metronomic cyclophosphamide delayed progression of prostate cancer, breast cancer, and erythrocytopenia in mouse models, with minimal toxicity.^{12,13} In adults with metastatic breast cancer, Colleoni and colleagues found that metronomically administered cyclophosphamide achieves significant long-term disease stability with minimal leukopenia.¹⁴ In pediatric studies, low-dose metronomic cyclophosphamide was well tolerated and showed promising response with little toxicity in patients with heavily pretreated solid tumors.^{14,15}

Due to daily drug administration during maintenance therapy, it is preferable to give cyclophosphamide orally,

BACKGROUND: Cyclophosphamide, an alkylating agent, is widely used for the treatment of many adult and pediatric malignancies. The stability of cyclophosphamide in aqueous- and methylcellulose-based oral suspending vehicles is currently unknown.

OBJECTIVE: To develop and validate a stability-indicating high-performance liquid chromatography (HPLC) method to measure cyclophosphamide concentrations in simple syrup and Ora-Plus, and assess the 56-day chemical stability and physical appearance of cyclophosphamide in these suspensions at both room temperature (22 °C) and 4 °C.

METHODS: The intravenous formulation of cyclophosphamide was diluted to 20 mg/mL in NaCl 0.9%, compounded 1:1 with either suspending vehicle, and stored in the dark in 3-mL amber polypropylene oral syringes at 4 °C and 22 °C. Aliquots from each syringe were obtained on days 0, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, and 56 and assayed using the validated stability-indicating HPLC-UV method. A C18 analytical column was used to separate cyclophosphamide from the internal standard, ifosfamide, with a mobile phase of 21% acetonitrile in 79% sodium phosphate buffer. The suspension was examined for odor change, visually examined under normal fluorescent light for color change, and examined under a light microscope for evidence of microbial growth.

RESULTS: Samples of cyclophosphamide in both simple syrup and Ora-Plus were stable when kept at 4 °C for at least 56 days. At room temperature, cyclophosphamide in simple syrup and Ora-Plus had a shelf life of 8 and 3 days, respectively. No changes in color or odor or evidence of microbial growth were observed.

CONCLUSIONS: Cyclophosphamide can be extemporaneously prepared in simple syrup or Ora-Plus and stored for at least 2 months under refrigeration without significant degradation.

KEY WORDS: cyclophosphamide, Ora-Plus, oral suspension, simple syrup.

Ann Pharmacother 2010;44:295-301.

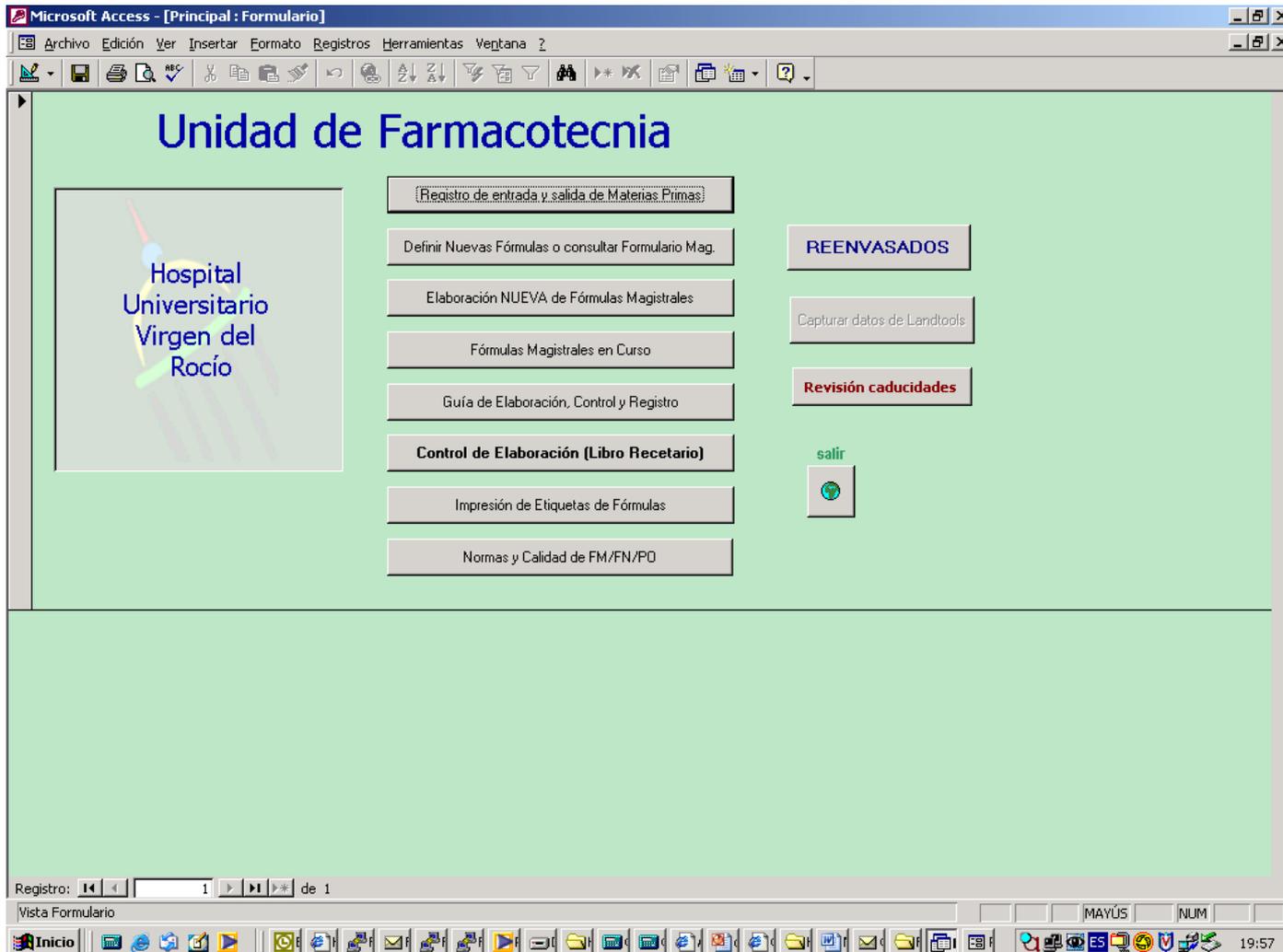
Published Online, 26 Jan 2010, *theannals.com*, DOI 10.1345/aph.1M578

and in the case of young children, to administer it as an oral suspension. A previous oral suspension of cyclophosphamide was prepared in aromatic elixir, USP; however, this vehicle is no longer commercially available. Although it was reported that cyclophosphamide is stable for at least 2 weeks at 5 °C in aromatic elixir, USP, its stability in modern suspending agents is unknown.¹⁶ In this study, we

Author information provided at end of text.

theannals.com

The Annals of Pharmacotherapy ■ 2010 February, Volume 44 ■ 295





Asociación de
Formulas de Andalucía

III Symposium : Unificación de criterios en Formulación Pediátrica Abril- Sevilla 2011

Nuevas aportaciones en Formulación Pediátrica

Manuela Atienza

Juliana Martínez

Concepción Alvarez del Vayo

Nuevas aportaciones en Formulación Pediátrica

Justificación

Objetivos

Nuestras aportaciones- Comentarios

Conclusiones

Manuela Atienza, Juliana Martínez y Concepción Álvarez del Vayo

Nuevas aportaciones en Formulación Pediátrica

Justificación

¿ Nuevas aportaciones en Formulación Pediátrica con el Nuevo Reglamento del Parlamento Europeo 1901/2006 ?

Recordatorio

El Nuevo Reglamento establece la obligatoriedad de estudios pediátricos a través de planes de investigación pediátrica (PIP).

El PIP es un plan para apoyar la autorización de los medicamentos específicos para niños. Debe ser presentado por las compañías farmacéuticas al Comité Pediátrico de la EMEA (European Medicines Agency), el cual se encarga de aceptarlo o rechazarlo. El plan debe cubrir las necesidades de todos los grupos de edad de los niños, desde el nacimiento hasta la adolescencia.

Manuela Atienza, Juliana Martínez y Concepción Alvarez del Vayo

Nuevas aportaciones en Formulación Pediátrica

Justificación: Recordatorio

Dificultades para los ensayos pediátricos

- Complejidad de las condiciones de investigación clínica (ej: extracción de sangre, etc.)
- De diseño de ensayos
- De reclutamiento de pacientes del mismo grupo poblacional : Neonatos (Prematuros y a término), Lactantes, Niños (Preescolares y Escolares). Adolescentes.
- Bajo rendimiento económico para los Laboratorios

Manuela Atienza, Juliana Martínez y Concepción Alvarez del Vayo

Nuevas aportaciones en Formulación Pediátrica

Objetivos

Cubrir lagunas terapéuticas reales y que el niño también se beneficie de los avances terapéuticos.

Darlas a conocer para que nuestros niños hospitalizados puedan tener “Continuidad del tratamiento” al alta hospitalaria.

Servir de apoyo a nuestros compañeros formulistas, facilitándoles la labor.

Manuela Atienza, Juliana Martínez y Concepción Alvarez del Vayo

Nuestras aportaciones

Amiloride susp 1 mg/ml	Diurético
Atenolol susp 2 mg/ml	Betabloqueante (para hipertensión arterial)
Bosentan cap	Hipertensión arterial pulmonar
Carvedilol susp 1,5 mg/ml	Betabloqueante no cardioselectivo
Cloruro sódico 7 %	Movilización de la secreción mucosa
Griseofulvina sup 25 mg/ml	Fungistático
Hidroclorotiazida susp 2 mg/ml	Diurético tiazídico (para HA)
Hidroxiclороquina susp 25 mg/ml	Artritis reumatoide, lupus.....
Isotretinoína cap 40 mg	Neuroblastoma
Levodopa-carbidopa susp 5-1,25 mg/ml	Enf. congénitas del mecanismo de los transmisores
Losartan susp 5 mg/ml	Hipotensor antagon.de los recep.angiotensina II
Propafenona cap 40 mg	Antiarritmico
Rufinamida susp 40 mg/ml	Antiepiléptico
Sildenafil susp 2,5 mg/ml	Hipertensión arterial pulmonar
Temozolamida susp 10 mg/ml	Glioma maligno. Glioblastoma múltiple
Valganciclovir susp 60 mg/ml	Retinitis por citomegalovirus y como preventivo
Vitamina E emulsión 60 mg/ml	Deficit de vit. E
Voriconazol colirio 10 mg/ml	Antifúngico
Zonisamida susp 10 mg/ml	Antiepiléptico

Manuela Atienza, Juliana Martínez y Concepción Alvarez del Vayo

Nuevas aportaciones en Formulación Pediátrica

Nuestras aportaciones- Grupos Farmacológicos

Diuréticos (2)

Hipotensores(2)

Betabloqueantes(2)

Tto hipertensión pulmonar(2)

Antifungicos

Antiepilépticos (2)

Antiarrítmicos

Deficit Vit. E

Etc.Etc.

Nuevas aportaciones en Formulación Pediátrica

Nuestras aportaciones- Formas farmacéuticas

19 nuevas formulaciones

13 en suspensión

3 solución

3 en cápsulas

Ventajas de las soluciones

Mayor biodisponibilidad

Mejor seguimiento de la estabilidad
(analítica y por percepción visual)

Manuela Atienza, Juliana Martínez y Concepción Alvarez del Vayo

Nuevas aportaciones en Formulación Pediátrica

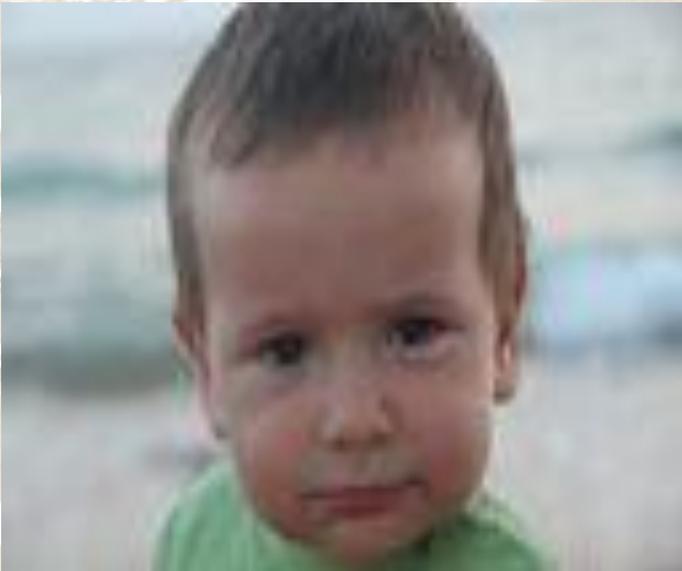
Mayor nº de suspensiones: Razones que lo justifican

Adquisición del principio activo

Escasas formas en solución, validadas para estos principios activos. Escasa bibliografía.

Dificultades del procedimiento para los principios activos difícilmente solubles. De nuestros 19 principios activos nuevos, 14 son difícilmente solubles.

Factores: pH/ solubilidad, forma cristalina, mojabilidad, tamaño de partícula..., En la velocidad de disolución: la temperatura, viscosidad, agitación, densidad, poder de difusión, condiciones del medio....



Manuela Atienza, Juliana Martínez y Concepción Álvarez del Vayo

Nuevas aportaciones en Formulación Pediátrica

Nuestras aportaciones- Apartados de los que se compone cada monografía.

Composición

Conservación y Caducidad

Administración

Modus Operandi

Indicaciones

Observaciones

Bibliografía

Información al paciente (Indicaciones, conservación, medicamentos y alimentos que no debe tomar, como tomar el medicamento, cuando no debe tomarlo, precauciones, efectos adversos, recomendaciones).

Manuela Atienza, Juliana Martínez y Concepción Alvarez del Vayo

Nuevas aportaciones en Formulación Pediátrica

Nuestras aportaciones. Comentarios

Situación actual: Interés por la formulación pediátrica

Symposium: Monográfico de AFA (I,II,III).

Congresos: 55 y 56 de la SEFH (Farmacotecnia en la terapia individualizada), AEFF (P. Moreno), etc.

Webs: AFA (F.Sanchez Alonso..), Buscando la fórmula (C.Dávila), GEFP (SEFH), SAFH...lista sefh (MT.Torrecilla, C.Dávila, JM Alonso...), etc.

Revistas: J.Pharm Comp especialmente desde 2010

Comentarios a los PNT de Carvedilol, Sildenafil y Temozolamida

Manuela Atienza, Juliana Martínez y Concepción Alvarez del Vayo

Nuestras aportaciones. Comentarios

Carvedilol (betabloqueante)

Carvedilol suspensión 1,5 mg/ml	
Carvedilol®.....	150 mg
Metilcelulosa al 1%.....	50 ml
Jarabe simple c.s.p	100 ml

Carvedilol solución 1 mg/ml

0,5 % de polivinilpirrolidona (PVP-K-30) en 40 ml de **propilenglicol** a 50 °C.
 0,1 % de carvedilol en la solución anterior. Enfriar y añadir
 10 ml de **glicerina**, 0,1 % de **esencia** de fruta ruberry, 40 ml de **sorbitol**
 0,3 % de sacarina sódica. Agua c.s.p 100 ml

Sol alcalina pH 8,2, añadir 0,1 % de sol ac. Cítrico para pH 4,2

Carvedilol suspensión 1 mg/ml (vehículo similar a Ora-plus:

0,2 % de goma xantan,	0,025 % carboximetilcelulosa
2% glicerina	5% sol sorbitol al 70 %
0,2 % sacarina sódica	0,1 % ácido cítrico
0,06 % fosfato sódico dibásico	0,1 % methylparaben
0,15 % sorbato potásico	0,1 % simeticona

4. Buontempo F, Bernabeu E, Glisoni RJ, Quiroga E, Bregni C y Chiappetta DA.

Carvedilol stability in paediatric oral liquid formulations.

Farm Hosp 2010; Vol 34, nº6, 293-97.

Manuela Atienza, Juliana Martínez y Concepción Alvarez del Vayo

Nuevas aportaciones en Formulación Pediátrica

Nuestras aportaciones. Comentarios

SILDENAFILO suspensión oral 2,5 mg/ml: Tto. Hipertensión pulmonar

COMPOSICIÓN

Sildenafil citrato.....	500 mg
Metilcelulosa 1%	100 ml
Jarabe simple c.s.p	200 ml

MODUS OPERANDI

1- Pulverizar hasta polvo fino los comprimidos de sildenafil (EF)..... (4ª ed. FFP).

Observaciones.-A partir del principio activo, por ahora no logramos conseguir una suspensión homogénea. **1 g de base está contenido en 1,4 de citrato.**

Notas adicionales.-

Concepción Alvarez del Vayo: Si se parte del principio activo es necesario añadir unas gotas de humectante (glicerina) para que quede una suspensión fina y resuspendible. Con el polvo actual, posiblemente más micronizado se prepara bien sin humectante.

Fco Sanchez Alonso: publicó en la web de AFA. Ttº de la hipertensión pulmonar en enfermos pediátricos. Sol. 3,5 mg/ml. Disolver en el 80 %.

Manuela Atienza, Juliana Martínez y Concepción Alvarez del Vayo

Nuevas aportaciones en Formulación Pediátrica

Nuestras aportaciones. Comentarios

Temozolamida suspensión: Tto glioma maligno. Glioblastoma

COMPOSICIÓN

Temozolomida.....	500	mg
Povidona k 30.....	250	mg
Carboximetilcelulosa 1%	25	ml
Jarabe simple c.s.p.....	50	ml

Ácido cítrico al 25 % c.s.p

Laurence A. Trisell et all. Stability in extemporaneously compounding oral suspensions.I.J.Pharm Compounding. 2006.10: 396-399. (Ora-sweet/Ora-plus).Povidona K: evitar formación crecimiento de cristales.

OBSERVACIONES

Por no disponer de la materia prima, partimos de la especialidad farmacéutica. En nuestra experiencia no ha sido necesaria la adición del ácido cítrico, pues el pH final siempre ha sido menor de 5. **Ahora tenemos materia prima.**

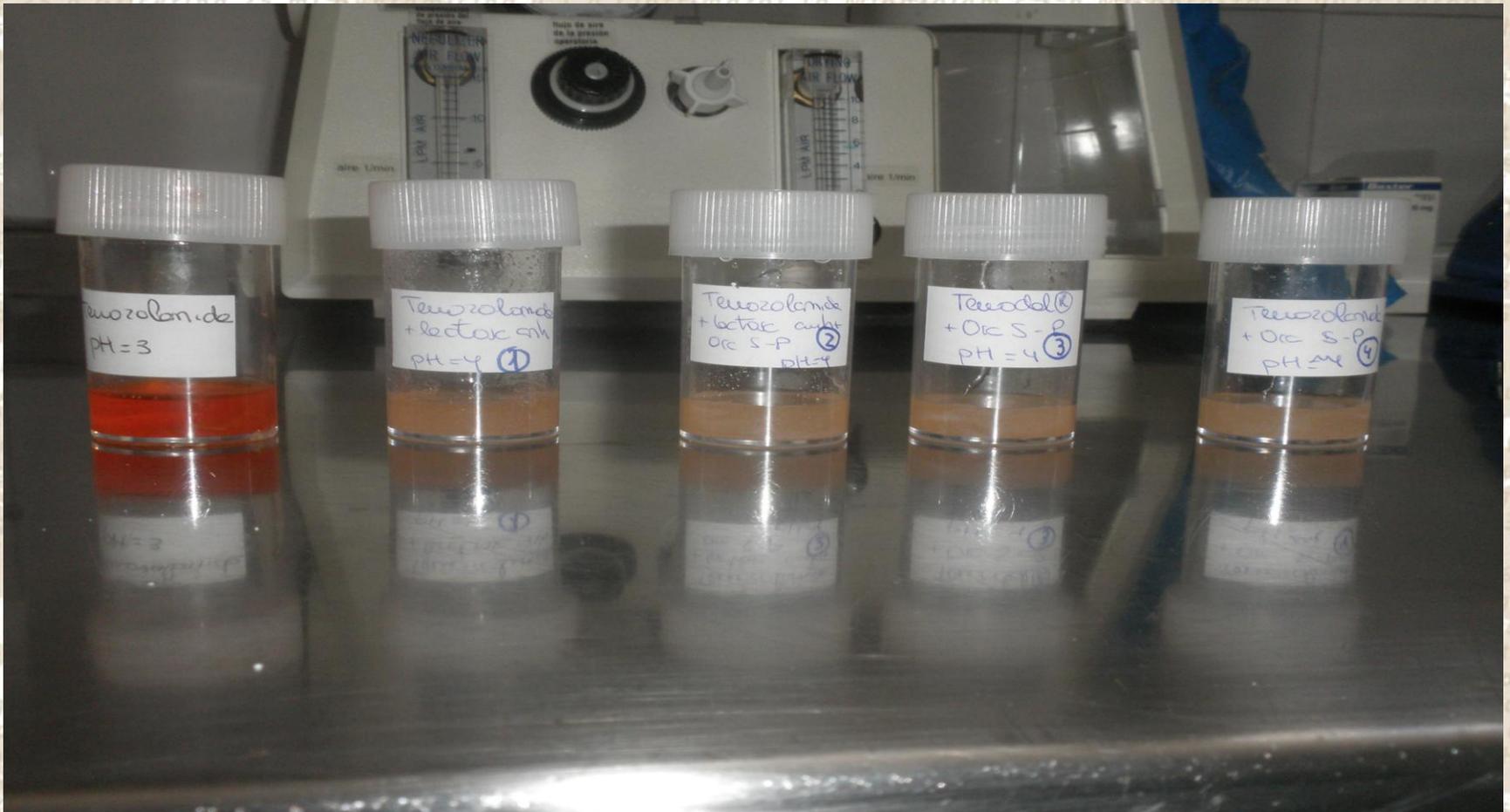
Concepción Alvarez del Vayo: De hacerlo con capsulas a hacerlo con el principio activo la suspensión tomaba un color naranja intenso e iba variando el ph, con la importancia que esto tiene para la temozolomida pues es profarmaco que a pH neutro-alcalino pasa a ser activo y por lo tanto podría dañar la mucosa y podría perder su eficacia.

Estamos haciendo pruebas: 1) Adicionando el excipiente que llevaban las cápsulas (lactosa anhidra) y parece que esto es suficiente para que permanezca estable y no se colorea. 2) Utilizando como excipiente metilcelulosa/ jarabe simple.

Manuela Atienza, Juliana Martínez y Concepción Alvarez del Vayo

Nuevas aportaciones en Formulación Pediátrica

Pruebas experimentales- 1



Nuevas aportaciones en Formulación Pediátrica

Gallardo C, Tobon Y-A, Lopez C. Estudio de incompatibilidad química del alprazolam con excipientes usados en la preparación de comprimidos. Rev. De la Facultad de Química Farmacéutica. Univ. Antioquía. Vol 10, nº1. 2003

4 excipientes con grupo carbonilo: ác cítrico, carboximetilcelulosa, PVPK15, estearato de magnesio

4 excipientes no presentan grupo carboxilo: almidón, metilcelulosa, talco, lactosa

La mayor degradación se obtiene con los excipientes que tienen grupo carbonilo

Manuela Atienza, Juliana Martínez y Concepción Alvarez del Vayo

Nuevas aportaciones en Formulación Pediátrica

Validación (opinión personal)

Cualquier cambio o modificación en un procedimiento requiere la validación. El cambio de utilización de especialidad a principio activo en cualquier procedimiento, supone una validación mínima previa.

Validación mínima: Control de las características visuales durante el tiempo fijado de caducidad y control de la respuesta clínica del paciente.

Validación propiamente dicha: Requiere conocimientos muy complejos sobre las propiedades físicas, químicas, y demás factores que afectan a esa fórmula, y conocimientos técnicos para hacer las correspondientes: **Determinaciones analíticas (estudios de estabilidad) y farmacocinéticas, respuesta del enfermo, etc. Y siendo más exigentes...el ensayo clínico, pero de este, ya hemos citado las dificultades para hacerlo en la población pediátrica**

Y ante diversidad de procedimientos para el mismo principio activo, lo ideal sería, hacer estudios comparativos y seleccionar la mejor, en definitiva:

Unificar criterios

Manuela Atienza, Juliana Martínez y Concepción Alvarez del Vayo

Nuevas aportaciones en Formulación Pediátrica

Conclusiones

Aportamos 19 nuevas formulaciones

Nuestro trabajo supone un avance en la Formulación pediátrica

Validación mínima previa ante cualquier cambio (Importancia del término..."Procedimiento validado"...))

Importancia de la Unificación de criterios

Manuela Atienza, Juliana Martínez y Concepción Alvarez del Vayo

Nuestras aportaciones en Formulación Pediátrica

Información disponible

¿Donde contactar?



www.formulacionpediatrica.es

Acceso gratuito para la 3ª ed.

Manuela Atienza, Juliana Martínez y Concepción Álvarez del Vayo

Nuevas aportaciones en Formulación Pediátrica



**Gracias
por la atención
prestada**



Asociación de
Formelistas de Andalucía

**III Symposium : Unificación de criterios en Formulación Pediátrica
Abril- Sevilla 2011**

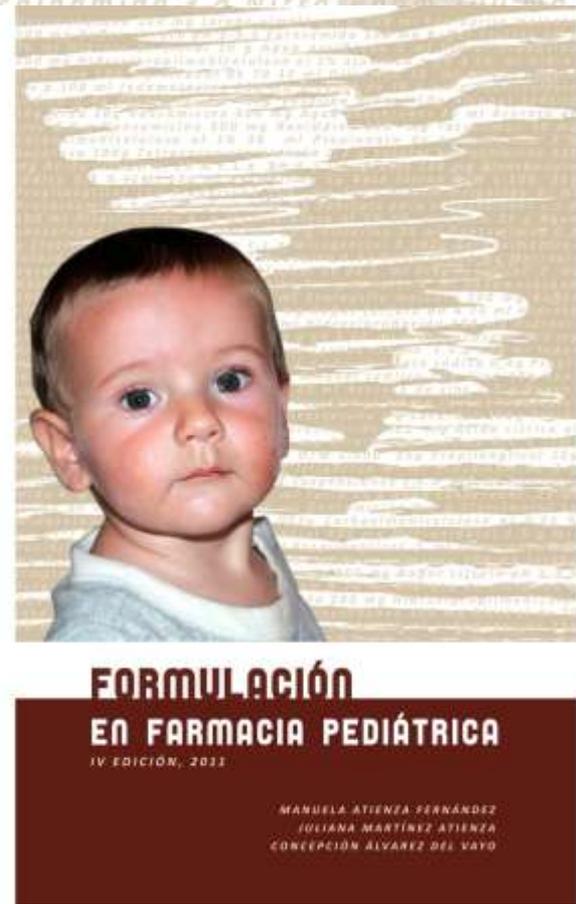
Formulación en Farmacia Pediátrica 4ª edición

Manuela Atienza Fernández

Juliana Martínez Atienza

Concepción Alvarez del Vayo

Formulación en Farmacia Pediátrica 4ªed.





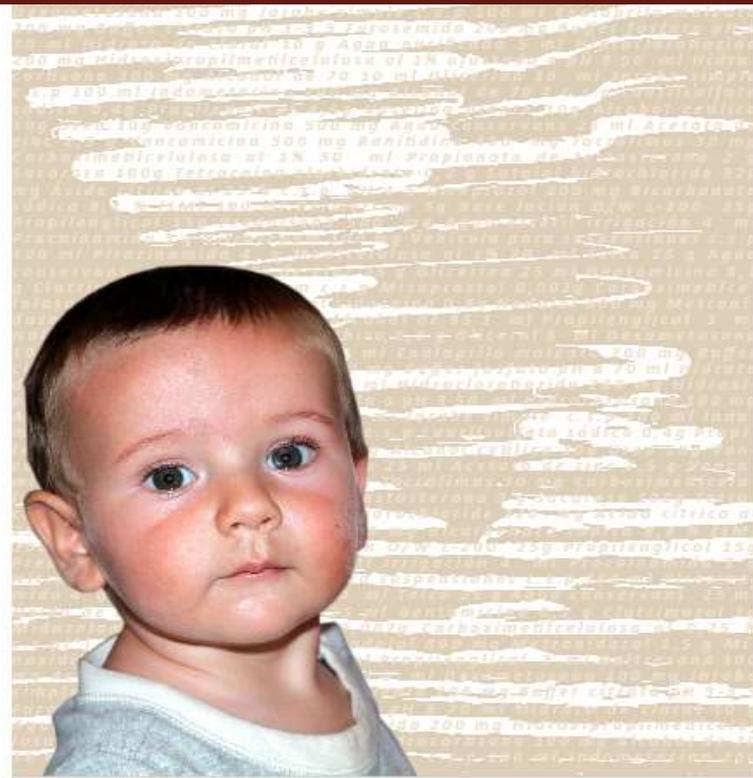
Formulación en Farmacia Pediátrica es un manual de procedimientos que, mediante una rápida consulta, muestra la forma de preparar medicamentos de uso frecuente en pediatría, con formas farmacéuticas adaptadas al niño no habituales en el mercado. Es fruto del resultado tanto de la búsqueda, preparación y mejora de fórmulas encontradas en la bibliografía, como de la creación de otras nuevas.

Esta **cuarta edición** mantiene los criterios adoptados para ediciones anteriores: fórmulas sencillas, con pocos y conocidos excipientes y una sola concentración para cada principio activo. Consta de 126 procedimientos de los que 17 son nuevos, respecto a la edición anterior y trata de adaptar los procedimientos para que se puedan realizar a partir de la materia prima, especialmente, de todas aquellas, que ya se pueden adquirir en el mercado.

Creemos que este manual será de interés práctico para farmacéuticos de hospitalarios y comunitarios (facilitando al paciente la continuación del mismo tratamiento cuando regrese a su domicilio), así como para las Facultades de Farmacia que están incorporando en sus programas la Formulación oral Pediátrica.

WWW.FORMULACIONPEDIATRICA.ES

FORMULACIÓN EN FARMACIA PEDIÁTRICA MANUELA ATIENZA FERNÁNDEZ Y OTROS



FORMULACIÓN EN FARMACIA PEDIÁTRICA

IV EDICIÓN, 2011

MANUELA ATIENZA FERNÁNDEZ
JULIANA MARTÍNEZ ATIENZA
CONCEPCIÓN ÁLVAREZ DEL VAYO

III Symposium Unificación de Criterios en Formulación Pediátrica . Sevilla – Abril- 2011

CARACTERÍSTICAS:

Las mismas de ediciones anteriores

- Fórmulas de composición sencilla
- Con excipientes conocidos, de uso frecuente, fácil adquisición y bajo costo
- Un solo procedimiento y única concentración para cada principio activo

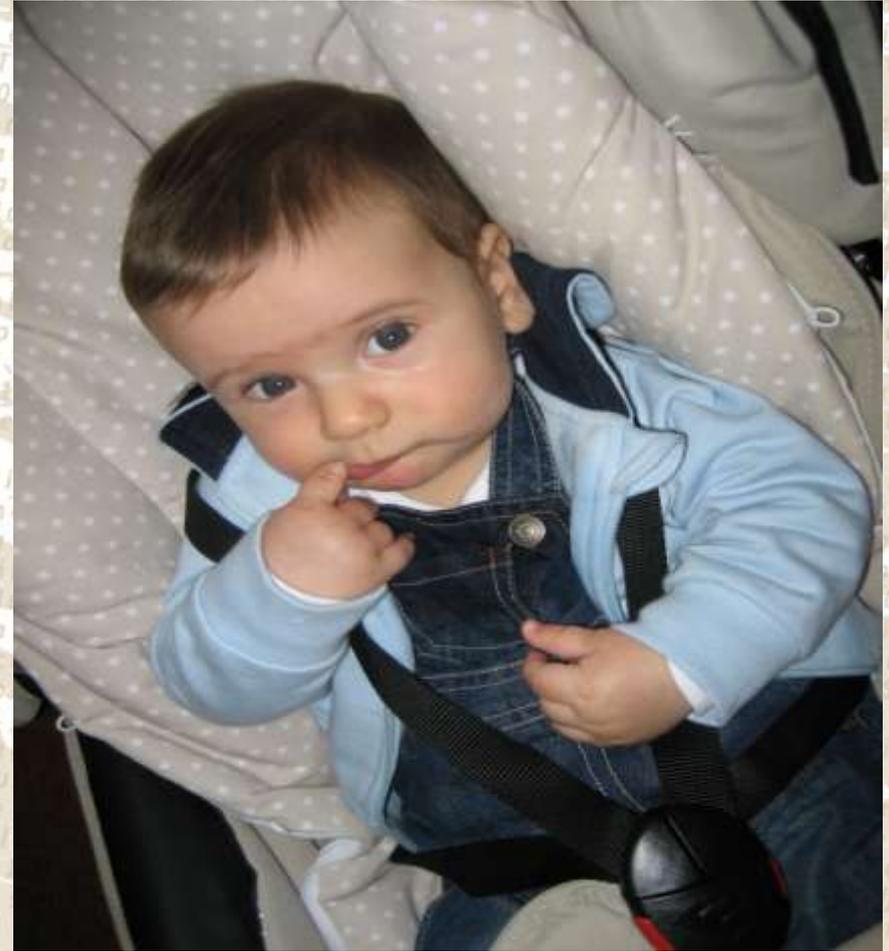
Formulación en Farmacia Pediátrica 4ªed.

OBJETIVOS

Los mismos de ediciones anteriores

Cubrir lagunas terapéuticas reales y que el niño también se beneficie de los avances terapéuticos.

Continuidad del tratamiento al alta hospitalaria del paciente



ÍNDICE

- Composición
- Caducidad- Conservación
- Modus operandi
- Indicaciones
- Observaciones
- Bibliografía
- Información al paciente

116 Procedimientos

19 procedimientos nuevos respecto a la 3ª ed.

Formulación en Farmacia Pediátrica 4ªed.

Pasos seguidos para su actualización

Seguimiento a cada fórmula de la 3ª ed. realizada con la especialidad farmacéutica.

Revisión y búsqueda de los mismos, en los listados de productos de Acofarma y Fagron.

Búsqueda bibliográfica de cada uno de ellos

Actualización general de cada uno de los procedimientos en los que encontramos algún detalle de interés.

Modificación de algunos procedimientos (captoprilo, ciclofosfamida, fenobarbital...)

Aportación de procedimientos para 19 principios activos nuevos

Formulación en Farmacia Pediátrica 4ªed.

Resultados de la búsqueda bibliográfica.-

En la 3ª edición: 1/3 se efectuaban con la especialidad, por no poderse adquirir el principio activo.

Ahora se puede adquirir más de la mitad de ese tercio

Solo se pueden hacer con principio activo un tercio de los que se pueden adquirir, por no disponer de **procedimiento validado**.

Hechos reales

No cabe duda del beneficio que especialmente para el enfermo, supone la utilización del principio activo como materia prima.

No cabe duda del cambio que puede suponer la sustitución de la especialidad por el principio activo. Ejemplos: Propranolol, ranitidina, furosemida, enalaprilol, espironolactona, sildenafilo, temozolamida, omeprazol, etc. etc.)

Nuestro requisito para proceder al cambio: Disponer de procedimiento validado.

Nuestra decisión: Actuar con prudencia, en cuanto al procedimiento y en cuanto a la caducidad.

Formulación en Farmacia Pediátrica 4ªed.

RESUMEN

Es un manual de procedimientos que, mediante una rápida consulta, muestra la forma de preparar medicamentos de uso frecuente en pediatría, con formas farmacéuticas adaptadas al niño no habituales en el mercado. Es fruto del resultado tanto de la búsqueda, preparación y mejora de fórmulas encontradas en la bibliografía, como de la creación de otras nuevas.

Todas sus ediciones incluyen fórmulas que han sido realizadas siempre por prescripción facultativa y para tratamientos en los que, o bien del principio activo o de la forma farmacéutica, no estaba registrada ninguna especialidad.

Esta cuarta edición mantiene los criterios adoptados para ediciones anteriores: “Fórmulas sencillas con pocos y conocidos excipientes y con una sola concentración para cada principio activo”. Consta de 116 procedimientos de los que 19 son nuevos respecto a la edición anterior. Se han puesto al día los procedimientos de la edición anterior, actualizando la bibliografía y, en algunos casos, modificando la caducidad e incluyendo detalles de interés encontrados en las citas bibliográficas más recientes.

Creemos que este manual será de interés práctico para farmacéuticos de hospital y comunitarios (facilitando al paciente la continuación del mismo tratamiento cuando regrese a su domicilio), así como para las Facultades de Farmacia que están incorporando en sus programas la formulación oral pediátrica.

AGRADECIMIENTOS

Coautores

Juliana Martínez Atienza

**M^a Dolores Santos
Rubio**

Roberto Marín Gil

**Concepción Álvarez del
Vayo**



Formulación en Farmacia Pediátrica 4ªed.

Agradecimientos

Patrocinadores



Colaboradores



Pixelplan (Diseño)
email@pixelplan.es

Mobiliario Tecnológico para Farmacias

Formulación en Farmacia Pediátrica 4ªed.

www.formulacionpediatrica.es

Gracias por la atención prestada



HOSPITALES UNIVERSITARIOS

Virgen del Rocío

FORMULARIO MÉDICO FARMACÉUTICO

José Antonio de Oliveira Batistuzzo
Masayuki Itaya
Yukiko Eto



EDICIÓN EN ESPAÑOL

Apresentação:

Maria João Reis de Carvalho

Licenciada en Ciencias Farmacéuticas por la Facultad de Farmacia de la Universidad de Porto, Portugal, Farmacéutica Magistral de la Farmacia Lordelo, Vila Real, Portugal, Doctoranda en Tecnología Farmacéutica por *The School of Pharmacy, University of London*, Reino Unido, Colaboradora del Formulario Médico Farmacéutico.

A Farmácia Magistral Brasileira

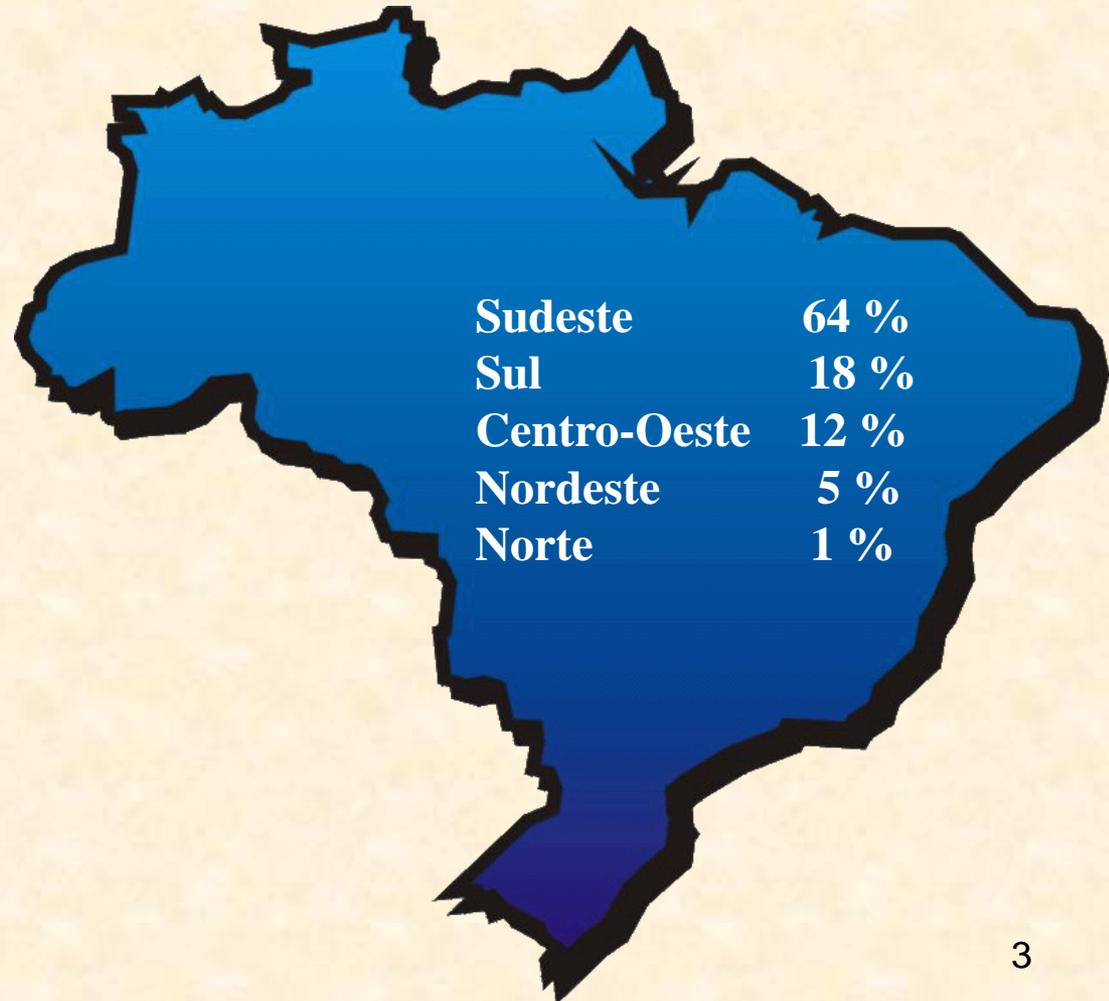
Dimensão do Setor - 2010

- População brasileira - 190 milhões
- Indústrias Farmacêuticas - 980
- Distribuidoras de Medicamentos - 1.500
- Farmácias e Drogarias - 63.000
- Farmácias Magistrais - 7.400
- Farmácias Homeopáticas - 400
- Farmacêuticos Magistrais - 15.000
- Empregos Diretos em Farmácias Magistrais - 58.000
- Empregos Indiretos em Farmácias Magistrais - 230.000
- Faculdades de Farmácia - 340
- Farmacêuticos Formados - 15.000 por ano.

Dimensão do Setor

2010

- 50 % da população (maior renda) - 84 % da produção de medicamentos.
- 50 % da população (menor renda) - 16 % da produção de medicamentos.



Formulario Médico Farmacéutico

José Antonio de Oliveira Batistuzzo

Farmacéutico Bioquímico por la Facultad de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de São Paulo, Especialista en Manipulación Magistral Alópata por la Anfarmag, Asesor Técnico y Científico de las Farmacias Biofórmula, Byofórmula y Ophthalmos, Miembro del Comité de Medicamentos Magistrales y Oficinales de la Farmacopea Brasileña, Profesor y Coordinador del Curso de Postgrado en Farmacia Magistral de la Facultad de Farmacia Oswaldo Cruz.

Masayuki Itaya

Farmacéutico Bioquímico por la Facultad de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de São Paulo, Especialista en Manipulación Magistral Alópata por la Anfarmag, Propietario de la Farmacia Biofórmula.

Yukiko Eto

Farmacéutica Bioquímica por la Facultad de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de São Paulo, Especialista en Manipulación Magistral Alópata por la Anfarmag, MBA en Gestión Empresarial por la Fundación Getulio Vargas, Propietaria de la Farmacia Byofórmula.

O Formulário Médico-Farmacêutico foi desenvolvido originalmente para fornecer informações para a prescrição médica.

Contém informações sobre as faixas de dosagens dos princípios ativos, exemplos de formulações magistrais com as indicações terapêuticas, posologia e/ou modo de usar e informações sobre as substâncias de particular interesse.

Contém ainda exemplos de bases galênicas para o preparo de formulações magistrais

Índice General

Introducción	21
I. Principios Activos que Actúan en el Sistema Nervioso Central	23
1. Ansiolíticos	23
2. Anticonvulsivos	29
3. Antidepresivos	32
4. Antimigrañosos	38
5. Antiparkinsonianos	43
6. Antivertiginosos y Anticinetósicos	45
7. Estimulantes del SNC y Nootrópicos.....	48
8. Hipnóticos.....	52
9. Neurolépticos	53
10. Suplementos Nutricionales con acción en el SNC	55
II. Principios Activos que Actúan en el Aparato Circulatorio	59
1. Antiagregantes Plaquetarios.....	59
2. Antiarrítmicos	59
3. Antihipertensivos	61
4. Beta-Bloqueantes	66
5. Cardiotónicos	68
6. Diuréticos y Suplemento de Potasio	69
7. Hipertensores	71
8. Hipocolesterolémicos y Antilipémicos	71
9. Vasodilatadores Cerebrales y Periféricos.....	76
10. Vasodilatadores Coronarios	79
III. Principios Activos que Actúan en el Aparato Respiratorio	81
1. Antitusígenos	81
2. Broncodilatadores y Antiasmáticos.....	81
3. Expectorantes.....	83
4. Mucolíticos	84
5. Profilaxis del Asma.....	84
IV. Principios Activos que Actúan en el Aparato Digestivo	85

1. Formulaciones para Limpieza de Piel.....	463
2. Formulaciones para Tonificación Facial.....	464
3. Hidratantes Faciales.....	464
4. Mascarillas y Formulaciones con Efecto Tensor.....	465
5. Formulaciones Nutritivas Faciales.....	466
6. Formulaciones Antienvjecimiento.....	468
7. Formulaciones Antiarrugas.....	468
8. Formulaciones para el Contorno de Ojos.....	470
9. Formulaciones con DMAE.....	471
10. Formulaciones Antirradicales Libres.....	472
11. Formulaciones Cosmiátricas para el Acné.....	473
12. Formulaciones Cosmiátricas para Hipereromias.....	473
13. Hidratantes Corporales.....	474
14. Formulaciones para Flacidez.....	475
15. Formulaciones para Celulitis.....	476
16. Formulaciones para Prevención de Estrías.....	478
17. Formulaciones para Manos.....	479
18. Formulaciones para Labios.....	479
19. Formulaciones para Cabellos.....	480
20. Productos Infantiles.....	482
21. Jabones.....	483
XVII. Bases y Vehículos para Productos Dermatológicos y Cosméticos.....	485
1. Geles.....	485
2. Geles Transdérmicos.....	494
Farmacotécnica del Gel de PLO (<i>Pluronic® Lecithin Organogel</i>).....	496
3. Cremas.....	497
4. Lociones.....	509
5. Pomadas.....	513
6. Pastas y Mascarillas Faciales.....	514
7. Champús.....	515
8. Acondicionadores y Cremas de Enjuague.....	525
9. Jabones, Espumas y Aceites para Baño.....	530
10. Talco Líquido.....	535
XVIII. Informaciones sobre Principios Activos de Uso Tópico.....	537
XIX. Bibliografía.....	589
XX. Índice Analítico.....	593



À disposição na Editora Pharmabooks, através do site:

www.pharmabooks.com.br

E-mail para contato - joseantonio@uol.com.br

Shop All Departments

Search Books

GO

Cart

Wish List

Books

Advanced Search

Browse Subjects

New Releases

Bestsellers

The New York Times® Bestsellers

Libros en español

Bargain Books

Textbooks



Formulario Medico Farmaceutico (Spanish Edition) [Hardcover]

Jose Antonio de Oliveira Batistuzzo (Author), Masayuki Itaya (Author), Yukiko Eto (Author)

Be the first to review this item | Like (0)

Price: \$110.00 & this item ships for FREE with Super Saver Shipping. Details

In Stock.

Ships from and sold by Amazon.com. Gift-wrap available.

Only 1 left in stock--order soon (more on the way).

Want it delivered Friday, April 15? Order it in the next 11 hours and 0 minutes, and choose One-Day Shipping at checkout. Details

Quantity: 1

Add to Cart

or

Sign in to turn on 1-Click ordering.

or

Add to Cart with FREE Two-Day Shipping

Amazon Prime Free Trial required. Sign up when you check out. Learn More

Add to Wish List

More Buying Choices

Have one to sell? Sell yours here

Share [Email] [Facebook] [Twitter]

ZOOM

See larger image and other views (with zoom)



Share your own customer images

Publisher: learn how customers can search inside this book.

Special Offers and Product Promotions

- Haga sus compras en nuestra tienda de Libros en Español para obtener las últimas ediciones en lenguaje Español.

Editorial Reviews



Ya está aquí **el
nuevo libro
de referencia**
en formulación
magistral
pediátrica

Fórmulas Magistrales en Pediatría de Joaquín Callabed

Un libro indispensable para el farmacéutico formulista y el pediatra prescriptor. ¿Por qué no debe dejar de leerlo? Por su rigor conceptual. Por su aplicación práctica. Por su exhaustividad. Para estar al día de los últimos avances en formulación pediátrica. Por los más de 20 años de experiencia profesional de su autor. Sencillamente, por ser magistral.



La formulación a debate

III symposium Rafael Alvarez Colunga
Sevilla 14.04.2011

Pasado-presente-futuro

ANTES DE.....R.D.

- Divulgación de la formulación Magistral en pocas areas médicas:
 - Dermatología
 - Pediatría
 - Pendiente en la mayoría de las especialidades



Pasado-presente-futuro

ANTES DE.....R.D.

- Valoración profesional , control de calidad aislados , estudios de estabilidad, pocos canales de difusión, formación..



Pasado-presente-futuro

DESPUES DER.D.

En las farmacias:

- Elaboración de preparados de Calidad (oficinales, cosméticos alaboración de pnts, información al paciente, registros..)
- Divulgación en nuestro entorno (farmacéuticos, médicos, centros de atención primaria hospitales..)

Pasado-presente-futuro

DESPUES DER.D.

A nivel de corporaciones y asociaciones, creación de grupos de trabajo:

- Apoyar la de divulgación (farmacéuticos, médicos, cetros de atención primaria hospitales..)
- Apoyar la elaboración de formularios en las diferentes areas médicas donde la Formulaci3n tine aportaci3n
- Estudios b3sicos de estabilidad, veh3culos..
- Estudios observacionales que detecten errores en la prescripci3n y dispensaci33....



Aportación de la FM a la terapéutica actual

- Ventajas
- Inconvenientes



Calidad en formulación

- En la **prescripción**
- En la **elaboración**
- En las **materias primas**
- En las referencias bibliográficas
- En estudios de estabilidad



Calidad en formulación

- Objetivo: Generar CONFIANZA
 - DE LOS PACIENTES
 - DE LOS MÉDICOS



Opciones de futuro

- Incrementar la prescripción
 - PEDIATRÍA
 - DERMATOLOGÍA
 - GERIATRÍA
 - TERAPIAS DE REEMPLAZO
 - PODOLOGÍA
 - ENFERMEDADES RARAS...
- Información/formación médicos
- Información farmacéuticos







CONCLUSIONES

**CONCLUSIONES
DEL
III SYMPOSIUM
RAFAEL ALVAREZ COLUNGA
FORMULACIÓN PEDIÁTRICA
UNIFICACIÓN DE CRITERIOS
FORMULACIONES ESTABLES Y NUEVOS CAMPOS
SEVILLA, 14 DE ABRIL 2011**

1.- Hay que realzar una labor de divulgación a los médicos, para que conozcan la potencialidad y calidad de la formulación magistral, y mejorar la información al paciente, todo lo que generará confianza en pacientes y médicos.

Debe potenciarse un contacto médico farmacéutico, tanto a nivel individual como colectivo, estableciendo protocolos para este tipo de relaciones.

2.- Hay que potenciar la formación en Formulación Magistral en las facultades de Medicina y Farmacia.

Y hay que incentivar la investigación en esta materia, promoviendo revistas indexadas donde se pueda publicar.

3.- Hay que seguir avanzando en el estudio de estabilidades de las formulaciones más frecuentes.

Los Colegios Oficiales de Farmacéuticos deberán dotar Becarios para colaborar en esos estudios.

Dado el interés general de estos trabajos la Administración deberá aportar recursos.

4.- Los Colegios Oficiales de farmacéuticos deberán tener Vocales de Formulación Magistral, para apoyar y seguir la problemática de pacientes y farmacéuticos en la materia.

5.- El Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos no debe retirar del Catálogo de especialidades las monografías de medicamentos que dejen de fabricarse, dado su posible utilidad en caso de formulaciones que cubran el vacío terapéutico.

6.- Hay que establecer un procedimiento normalizado para el uso de especialidades en formulación magistral, así como para gestionar, en caso necesario, la autorización administrativa correspondiente.

7.- La Distribución deberá facilitar envases pequeños de principios activos cuando se le requiera desde las farmacias.