IX SYMPOSIUM

UNIFICACIÓN DE CRITERIOS EN FORMULACIÓN PEDIÁTRICA

"RESPUESTAS EFICACES Y SEGURAS"

SEVILLA - Viernes 21 de abril de 2017

www.formulistasdeandalucia.es

Asociación de
Formulistas de Andalucía

ACTA DEL IX SIMPOSIUM

UNIFICACIÓN DE CRITERIOS EN FORMULACION PEDIATRICA

"Respuestas eficaces y seguras"

En Sevilla, el día 21 de abril de 2017, en el salón de actos de la Confederación de Empresarios de Andalucía, se reunió el IX Symposium de Unificación de criterios en Formulación pediátrica, bajo el lema temático "Respuestas eficaces y seguras". Actuó de Presidenta Doña María del Mar Aumesquet Fernández y de Secretario Don Antonio Fontán Meana, por serlos de la Asociación de Formulistas de Andalucía, organizadora del acto.

Asistieron: Abreu Marques, Jessica; Alonso Herreros, José María; Alonso Núñez, Mª José; Alvarez González, Carmen; Apolinario Hidalgo, José Luís; Arroyo García, Carmen Martina; Aumesquet Fernández, Mª del Mar; Aumesquet Fernández, Rocío; Aumesquet Mendaro, Angel; Avila Ruiz, Eulalia; Barbosa, Carlos Mauricio; Barrera Jiménez, Rodrigo; Basco Graell, Laia; Bau Serrano, Carmen; Benito Reyes, Ana; Bermúdez Loizaga, Ana Isabel; Borrás Marín, María; Cameán Fernández, Manuel; Colorado Domingo, Rosa maría; Corbí Coloma, Luís; Crusellas Losa, Ariadna; Cruz Rembado, Carmen María; Cuervas-Mons Vendrell, Margarita; Cuesta González, Laura; Dávila Pousa, Carmen; Delgado Hucha, Alberto; Díaz Feria, Manuel; Díaz Hernández, Adriana; Domínguez Cruz, Javier J; Domínguez Vargas, Mª José; Duque Bañón, Valentín; Durán Jiménez, Juana María; Estepa Alonso, Mª José, Fernández Latorre, Miguel; Fernández López, Encarnación; Fernández López, Leticia; Fernández Romero, Ana; Fontán Meana, Antonio; Gallardo Vellido, Mª Lourdes; Gallego Fernández, Carmen; Ganfornina Andrades, Ana; García Carriazo, Isabel; García Dorado, Mª Victoria; García Palomo, Marta; García-Avello, Adela ; Garrido Borrero, Pedro; Giner Perelló, José Antonio; González Díaz, Iballa; González García, Iris; González Pablo-Romero, Fátima; González Rodríguez, Mª Luisa; Gordillo Grande, Verónica; Guerrero González, María Isabel; Guerrero Marín, Daniel; Hernández Donoso, Aurora María; Hita Galiano, Begoña; Jiménez de los Santos, Cesáreo José; Jiménez Lozano, Inés; Jurado Priego, Mª Elena; Justo Corrales, Beatriz; Ladrón de Guevara García, Margarita; León Gómez, Juan Manuel; León López, Victoria; López Barrero, Pedro José; López Chaparro, Teresa; López Hurtado, Francisco; López López, Ana Mª; Luque Segovia, Gabriel; Manzanares Olivares, José Manuel; Martín Taboada, Concha; Martínez Turión, Javier; Medina Castaño, Mª Carmen; Mendes Pereira, Patricia Isabel; Méndez Benajes, Mireia; Moleon Ruiz, Marta; Molina Cerrato, Carmen; Molina López, Teresa; Molina Molero , José Manuel; Montaño Montaño, Mª Carmen; Moya Gordillo, Mª Antonia; Moyano Salvago, María Aurora; Ojeda Casares, Manuel; Olivas Garrido, Ana; Olmedo Fernández, Ana Belén; Orozco González, Verónica; Ortega Lledó, Antonio ; Ortega Ortega, Roberto; Padilla Cuadrado, Mª del Mar; Pedrals Pérez, Jordi; Perelló Alomar, Catalina; Pérez García, Concepción; Porres Foulquié, Teresa; Portero Hernández, Reyes; Poyatos Dra. Laura; Priego González de Canales, Juan Antonio; Puertas Blanco, Teresa; Quiñoy Vilariño, Rubén; Rabasco Alvarez, Antonio M. ; Real Palau, Mª Jesús; Rivera Palomo, Juan; Rodríguez Pallares, Salud; Rodríguez Rivas, Isabel; Romero García, M. Pilar; Ropiñón Páus, Mª Teresa; Rubio Murillo, María; Ruiz Expósito, Juan; Ruiz López, Mª Dolores; Ruiz Nicas, Mar; Saldaña Bernal, Sergio; Sánchez de Sardi,

Alvaro; Sancho Molina, Isabel; Santamaría Pose, José Manuel; Santandreu Jaume, Francisca María; Santos Rodríguez, Carlos; Santoveña Estévez, Ana Mª; Sanz Olmos, Sonia; Suarez González,Javier; Tallón Sánchez, Rafael; Tarno Fernández, Mª Luisa; Tinoco Piñero, Fernando;Torres Vázquez, Lourdes; Trigo Lumbreras, Ana Mª; Uriel Gallego, Marta; Valladares Salmerón, Basilio; Vázquez Limón Ozcorta, Esther; Velasco de las Heras, Nieves; Vieites Iglesias, Rocío; Villanueva Ruiz-Mateos, Cristina.

El acto inaugural estuvo presidido por Doña Maria Teresa Molina López, Directora General de Investigación y Gestión del Conocimiento de la Consejería de Salud y Bienestar Social de la Junta de Andalucía, Doña María Luisa Tarno Fernández, Jefa de Área de control del medicamento de la AEMPS, Don Ernesto Cervilla Lozao, Presidente del Colegio Oficial de Farmacéutico de Cádiz y Vicepresidente del Consejo Andaluz de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, y Don Manuel Ojeda Casares, Vicepresidente del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla, y Doña María del Mar Aumesquet Fernández, Presidenta de la Asociación de Formulistas de Andalucía.

La Sra. Aumesquet Fernández presentó al resto de la mesa, y concedió la palabra a la Sra. Molina, que agradeció la asistencia de todos y todas, a la organización por la iniciativa y el trabajo realizado, a los miembros de la universidad y los colegios profesionales y a los servicios de farmacia públicos por su colaboración, resaltando la importancia de explicar el trabajo que se realiza día a día, especialmente en el ámbito pediátrico, donde por no haber ensayos clínicos se necesita una ayuda especial.

La Sra. Tarno agradeció la invitación al acto resaltando la importancia de que la Administración y los administrados estén en contacto, y señaló que se sigue trabajando para incorporar preparaciones pediátricas al Formulario Nacional.

El Sr. Cervilla agradece la invitación al Consejo, excusando al presidente Sr. Mingorance.. Aunque se ha apostado por la oficina de farmacia de servicios y asistencial, la formulación magistral sigue siendo necesaria por desabastecimientos. Hay pocas prescripciones salvo en pediatría y dermatología. Hay un nuevo Decreto de formulación magistral, las oficinas de farmacia deben adaptarse, y siempre dispensar. Felicita a la organización.

El Sr. Ojeda se disculpa por haber llegado con retraso, agradece la iniciativa y felicita a los asistentes. Señala que es fundamental que un servicio propio de la oficina de farmacia, como es la formulación magistral, siga trabajándose en profundidad, y en especial en pediatría.. Como representante del Colegio de Sevilla da la bienvenida y espera que los asistentes disfruten da la ciudad.

El profesor Dr. José Bruno Fariña tomó el papel de moderador, y a las 10 horas dio la palabra al profesor Dr. Carlos Mauricio Barbosa quien pidió disculpas por no hablar bien el español, e hizo su intervención en lo que llamo “portiñol”, explicando los trabajos realizados para lograr encontrar un vehículo universal para preparación de suspensiones.

A las 10,35 horas tomó la palabra la Dra. Carmen Dávila para proponer una forma de tomar decisiones a la hora de elaborar fórmulas magistrales para los casos de desabastecimiento para pacientes pediátricos.

A las 11,05 horas intervino la Dra. Carmen Gallego para explicar las conclusiones a que llevaban los criterios de buenas prácticas y el consenso llegado en la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria para fijar la caducidad de formulaciones orales líquidas.

A las 11,29 horas se dio la palabra al Ldo. Javier Suárez González para explicar los efectos antimicrobianos de los conservantes, planteando la duda a resolver en cada caso sobre el riesgo o beneficio que su uso supondrá.

A las 11,30 la Dra. Ana Santoveña expuso los resultados de los estudios de estabilidad de formulaciones de carbamazepina realizados en la Universidad de La Laguna, y la necesidad de cambiar la formulación por no mantenerse la estabilidad de la composición empleada.

A las 12, se inicia un turno de preguntas, interviniendo la Dra. Álvarez del Vayo, que pregunta al Dr. Barbosa sobre si el cloruro potásico empleado en la formulación explicada no produce sabor salado, contestando el Dr. Barbosa que así ocurre. La Sra. Uriel pregunta si se han hecho los estudios de estabilidad con otros pH, y se le contesta que no, que solo con los que figuran en la exposición.

Doña Maria Luisa Tarno pregunta a la Dra. Dávila sobre el tiempo de reacción ante un desabastecimiento y el acudir a medicamentos extranjeros, contestando la interpelada que eso depende de cada hospital y de cada Comunidad autónoma.

Tras una pausa para tomar un café patrocinado por Fagrón, intervino la Dra. Rubio para explicar tratamientos a la colestasis neonatal. A las 12,15 el Dr. Camean intervino para exponer unas formulaciones a partir de fenobarbital y clonidina.

La Dra. Álvarez del Vayo señala que hay poca bibliografía sobre fenobarbital. La Dra. Rubio contesta que se deja de usar porque atonta, aunque baja el prurito. La Dra. Álvarez del Vayo pregunta al Dr. Camenan si no se añade sacarina a las formulaciones explicada, porque saben mal. El Dr. Camean pregunta a la Dr. Rubio sobre la aplicación de fenobarbital en colestasis, contestando ésta que se emplea con ursodesoxicólico.

Un asistente no identificado pregunta por qué se prescinde de glicerina. La Dra. Rubio dice que no lo ha probado. La Dra. Dávila señala que hubo un consenso. Una asistente tampoco identificada señala que se usa para solubilizar.

Otra asistente no identificada pregunta por la caducidad que se debe dar al medicamento que se lleva a casa. El Dr. Camean indica que el plazo de uso.

La Dr. Ana Bermúdez cree que se debe unificar el criterio en 30 días. El Dr. Camean, señala que lo que él hace es lo que ha dicho, y que en ello debe basarse el criterio.

Don Juan Manuel León interviene señalando que para el público la caducidad debe ajustarse a la duración del tratamiento, para que tiren el resto.

La Dra. Dávila señala que en lotes se puede calcular más caducidad, pero que no debe darse más de treinta días de caducidad a los medicamentos que se llevan a casa.

A las 13,22 horas interviene el farmacéutico Ldo Martínez Turión para explicar la validación galénica de formulaciones de bosentan.

A las 13,34 la Dra. Moleon interviene sobre la aplicación de medroxiprogesterona en un caso. A continuación, el Ldo Manzanares, a las 13,44 explica el diseño y validación galénica de la formulación de dicha sustancia.

A las 13,50 intervienen las Dras. Poyatos y García Avelló para tratar sobre un colirio de cisteamina.

A las 14 horas, la Dª. Carmen Bau, de Acofarma, expone algunas novedades en formulación. Y las 14,15 horas Doña Mireia Méndez, de Fagrón, presenta otras novedades de interés.

Tras una pausa para tomar un cocktail patrocinado por Acofarma, toma la palabra el Dr. Alonso Herreros, quien se dirige a los asistentes desde el piso de la sala para tratar de los medicamentos peligrosos, o del carácter peligroso descubierto actualmente de los usados de forma habitual.

A las 16,32 hors el Dr. Domínguez expone sobre las anomalías vasculares en la infancia, y a las 6,52 la Dra. Ruiz López trata e la formulación magistral para esa anomalías, a base de propanolol, nalodol y timolol.

La Dra. Álvarez del Vayo pregunta por la aplicación tópica de timolol, y se le responde que en colirio y con nalodol, y que propanolol tiene efectos secundarios.

A las 17,11 horas, interviene la Dra. Dávila par tratar el tema de las enfermedades raras y la forma de afrontarlas con fórmulas magistrales, lo que hace con ayuda de un vídeo, señalando que SEFH tiene al respecto una base de datos. El Sr. Manzanares pregunta si esa base de datos es libre, pero se le contesta que es para la SEFH y está en la web.

A las 17,30 da comienzo el debate, presidiendo la mesa Doña María del Mar Aumesquet, quien agradece a los asistentes su atención, y considera que la sesión ha sido interesante, pidiendo a todos que sigan colaborando para las siguientes sesiones.

Doña Teresa López pregunta por el uso de especialidades en formulación. El Secretario señala que las fórmulas han de prepararse con sustancias de acción e indicación reconocidas en España para cumplimentar la prescripción detallada de los principios activos, por lo que entiende con la ley que las especialidades son sustancias, y que se podrán utilizar teniendo en cuenta la riqueza de principio activo que contienen para logar cumplimentar la receta. Normalmente solo se acude a las especialidades en casos excepcionales de urgencia o falta del principio activo, ya que hacerlo de forma habitual es más caro que usar el principio activo, aunque alguna vez como en finasteride pudo resultar rentable por la anormalidad de los precios de las especialidades.

Se pregunta por la situación tras anularse parte del artículo 13 de la Ley de Farmacia de Andalucía. El Secretario señala que eso no afecta. Solo en Madrid y en

Andalucía existieron esos preceptos, pero que en Andalucía se han eliminado por no tener competencia la Comunidad autónoma para decir cómo se elabora un medicamento, pero ello no quiere decir que esté prohibido el formular a partir de especialidades.

Doña Pilar Romero indica que en Málaga la inspección obliga a acudir al hospital para que allí elaboren el medicamento en base a especialidades. Doña Teresa López indica que el hospital rebota el paciente, y que todo depende del criterio de la inspección.

No habiendo más preguntas el Secretario señala que al no haberse planteado objeciones, se proponen como conclusiones las propuestas por los ponentes, a saber:

1.- Para las preparaciones orales pediátricas es necesario establecer uno o varios vehículos universales, respaldados por la investigación y la práctica, que propicien la uniformidad de esas formulaciones magistrales en el ámbito europeo.

2.- Al acudir a la formulación magistral para atender un caso de desabastecimiento, ha de tenerse en cuenta la composición del medicamento desabastecido, elegir si se va a partir de principio activo o medicamento industrial, evaluar los vehículos y excipientes, fijar el plazo de validez del preparado resultantes, todo ello tras revisar la bibliografía disponible, antes dar validez al preparado sustitutivo del desabastecido.

3.- Las formulaciones orales líquidas destinadas a neonatos y lactantes son vulnerables, en especial las acuosas por inestabilidad fisico química y contaminación microbiológica si no son estériles Los conservantes pueden alterar la estabilidad fisico química pero alargan la validez.

Por ello, solo se pueden asignar plazos de validez superiores a los previstos en las GBPP si existen estudios de estabilidad. Pueden asignarse periodos de validez superiores si la preparación se ha hecho en ambiente controlado.

En la preparación se debe lavar el material de acondicionamiento con agua purificada, emplear la vestimenta adecuada, insistir en la higiene de las manos y envasar en frascos con obturador para jeringa oral.

En cualquier caso los envases no deben permanecer abiertos más de 8 a 14 días si no llevan conservantes o 30 días si los llevan, no debiendo preparase cantidades superiores a las que correspondan a periodo de validez recomendado. Podría ser aconsejable dispensación de envases monodosis con la cantidad individualizada para el paciente.

En la información al paciente, se deben incluir normas de higiene para la manipulación del envase, y recalcar la validez de la preparación una vez abierto el envase.

4.- Hay que incentivar la publicación de casos clínicos y estudios relacionados con la toxicidad y la farmacocinética de excipientes en pediatría.

Hay que optimizar el agua conservante para su uso en pediatría mediante el mantenimiento de las concentraciones de parabenos y eliminación del Propilenglicol.

5.- La formulación de carbamazepina en rango de 25-50 mg/ml con jarabe simple no es recomendable; con el mismo rango, empleando glicerina, tampón cítrico (5,4 pH) y jarabe con conservante es complicada y debe simplificarse. En consecuencia, se deberá buscar alguna formulación alternativa.

6.- El ácido desoxicólico y fenobarbital se pueden usar de forma segura como coleréticos en la colestasis neonatal. La evidencia de eficacia del UDCA es mayor que la del fenobarbital, por lo que en la práctica clínica se usa aquél de forma más extendida. El fenobarbital se emplea para potenciar previo a la gammagrafía y para manejar el prurito, aunque hay pocos estudios rigurosos que valoren el uso de fenobarbital.

7.- La solución oral de fenobarbital sódico 10 mg/mL partiendo de materias primas tiene estabilidad fisicoquímica y microbiológica durante 90 días si se mantiene refrigerada y cerrada; una vez abierta,, dichas estabilidades se demostraron al menos 42 días en condiciones de refrigeranción.

8.- La solución oral de clonidina 20 μg/mL a partir de materias primas ha demostrado estabilidad fisicoquímica y microbiológica durante 90 días en caso de usarse conservante y mantenerse refrigerada, manteniéndose la estabilidad en caso de no utilizarse conservantes. Esas estabilidades se han demostrado al menos durante 42 días una vez abierta y en condiciones de refrigeración.

9.- La suspensión de bosentan monohidrato 6,25 mg/mL ciscosizada y tamponada con carboximetilcelulosa al 2% y tamponada con citrato ha demostrado estabilidad a los 14 días en frigorífico. Sería importante determinar la concentración por HPLC, tratar de ampliar la caducidad a 28 días y hacer alguna corrección organoléptica si fuere necesario.

10.- El colirio al 2 % de medroxiprogesterona se ha demostrado eficaz para tratar una Queratitis por Acanthamoeba.

Se trata de una suspensión de medroxiprogesterona acetato, 2%; Tween 80, 10%; EDTA disódico, 0,45 %; cloruro de benzalconio al 0’5% en solución acuosa, 2 % y agua para inyectable csp 10 mL.

11.- El tratamiento de la cistinosis con colirio de cisteamina ha mejorado con la incoporación de hidroxipropilmetilcelulosa que aumenta la viscosidad y mayor tiempo de permanencia en la superficie corneal, lo que supone una alternativa a la formulación actual.

La nueva fórmula de cisteamina 0,55 % gel tiene la siguiente composición: Cisteamina clorhidrato, 550 mg; HPMC, 500 mg; EDTA.NA, 100 mg; fosfatomonosódico, 1850 mg; agua csp 100 mL.

12.- La colaboración y el intercambio de información con las casas proveedoras de principios y excipientes, es esencial para el mantenimiento de la actividad

formuladora, debiendo potenciarse las reuniones periódicas para mantener actualización de los que se dedican a formular.

13.- El avance del conocimiento ha determinado que la manipulación de determinados medicamentos pueden ocasionar situaciones de riesgo o peligro para las personas. Deberán adoptarse medidas aplicar en esa manipulación sobre la base de un protocolo que debe aplicarse en los centros donde se realicen.

Dicho protocolo debe comprender: Detectar los Medicamentos Peligrosos usados en el centro; identificar la correcta manipulación de los Medicamentos Peligrosos; establecer las cargas de trabajo y los medios necesarios; implantar medidas de identificación y avisos; implantar la formación específica para el personal; obtener los medios necesarios no disponibles, y actualizar la lista de medicamentos peligrosos, siendo conveniente decidir sobre la aplicación de esa calificación cada vez que se incorpore al stock un nuevo producto o se reciba alguna alerta sobre los ya existentes.

Finalmente, en la información al paciente al que se dispensen ese tipo de medicamentos, se deben incluir las advertencias y precauciones de uso a aplicar por el paciente y personas de su entorno.

14.- Entre las anomalías vasculares en la infancia se encuentran los hemangiomas infantiles, que deben ser diagnosticados de forma precoz, descartando anomalías asociadas, y proceder a aplicar una temprana terapéutica activa con betabloqueantes, como propranolol, nadolol y timol. Para decidir el tratamiento deben considerarse los factores de riesgo de la decisión y la tolerancia del paciente, siendo el fármaco de primera elección oral el propranolol.

15.- Para mejorar la calidad de vida de los pacientes de enfermedades raras, se debe crear y compartir una base de datos de elaboración de formulas magistrales en enfermedades raras, unificando criterios, comparando resultados, para mejorar la eficacia y seguridad y facilitar el acceso a los tratamientos.

Sevilla, 21 de abril de 2017.

IX SYMPOSIUM

DE

UNIFICACIÓN DE CRITERIOS EN FORMULACIÓN PEDIÁTRICA

"**RESPUESTAS EFICACES Y SEGURAS**"

SEVILLA- Viernes, 21 de abril de 2017

PROGRAMA

9,30.- Inauguración. Autoridades.
Dª Teresa Molina López. Directora General de Investigación y Gestión del Conocimiento. Junta de Andalucía.
Dª Mª Luisa Tarno Fernández. Jefa de Área de Control de Medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
D. Ernesto Cervilla Lozano, Vicepresidente del CACOF y Presidente del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Cádiz.
D. Manuel Ojeda Casares. Vicepresidente del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla.
Dª Mª del Mar Aumesquet Fernández. Presidenta de la Asociación de Formulistas de Andalucía.

10,00.- DESARROLLO DE UN VEHÍCULO UNIVERSAL PARA PREPARACIÓN DE SUSPENSIONES PARA USO PEDIÁTRICO. Dr. Carlos Mauricio Barbosa. Facultad de Farmacia de Universidad de Oporto.

10,30.-LA FORMULACION MAGISTRAL COMO RESPUESTA AL DESABASTECIMIENTO PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS. PROTOCOLO PARA TOMA DE DECISION. Dra. Carmen Dávila Pousa. Servicio de Farmacia Complexo Hospitalario de Pontevedra.

10,50.- PERIODO DE VALIDEZ Y CADUCIDAD EN FORMULACIONES ORALES LÍQUIDAS. CRITERIOS GBPP Y CONSENSO SEFH. Dra. Carmen Gallego. UGC Farmacia Hospitalaria. Hospital Materno Infantil de Málaga.

11,10.- CONSERVANTES Y EFICACIA ANTIMICROBIANA EN FORMULACIÓN PEDIATRICA: ¿RIESGO O BENEFICIO?. Ldo Javier Suárez González, Doctorando Universidad de La Laguna.

11,20.- ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE FORMULACIONES DE CARBAMAZEPINA. Dra. Ana Santoveña Estévez, Prof. Titular de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad La Laguna.

11,30 PAUSA CAFÉ. Patrocinado por Fagrón Ibérica

12,00.- COLESTASIS NEONATAL Y FORMULACIÓN MAGISTRAL. Dra. María Rubio Murillo. Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. UGC Pediatría. Hospital Universitario Infantil Virgen del Rocío. Sevilla

12,15.-NUEVAS FÓRMULAS DE FENOBARBITAL Y CLONIDINA A PARTIR DEL P.A.. Dr. Manuel Cameán, UGC Farmacia Hospitalaria. Hospital Virgen Macarena. Sevilla.

12,30.- VALIDACIÓN GALÉNICA DE BOSENTAN SUSPENSIÓN ORAL. Javier Martínez Turión. UGC Farmacia Hospitalaria. Hospital U. Virgen del Rocío.

12.40.- FORMULACIÓN MAGISTRAL EN OFTALMOLOGÍA PEDIÁTRICA COLIRIO DE MEDROXIPROGESTERONA, A PROPÓSITO DE UN CASO. Dra. Marta Moleón H.U.C. Farmacia Hospitalaria. H.U. Virgen del Rocío. Sevilla. DISEÑO Y VALIDACIÓN GALÉNICA. Ldo. José Manuel Manzanares Olivares, Farmacia Sierra Sur.

13,00.- FORMULACIÓN MAGISTRAL EN OFTALMOLOGÍA PEDIÁTRICA COLIRIO DE CISTEAMINA. Dras. Laura Poyatos y Adela Garcia –Avello. UGC Farmacia Hospitalaria. H.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

13,15.- NOVEDADES EN FORMULACIÓN.
Acofarma
Fagron.

14,00.- PAUSA COCKTAIL. Patrocinado por ACOFARMA

15,30.- MEDICAMENTOS PELIGROSOS: UN NUEVO RETO. Dr. José María Alonso Herreros. Servicio de Farmacia Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor.

16,00.- ANOMALIAS VASCULARES EN INFANCIA. HEMANGIOMAS. APORTACIÓN DE LA FORMULACIÓN MAGISTRAL (PROPRANOLOL, NADOLOL, TIMOLOL). Dra. Dolores Ruiz López, COF Málaga. Dr. Javier J. Domínguez Cruz, de la UGC Dermatología H.U. Virgen del Rocío.

16,30.- LA ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS EN ENFERMEDADES RARAS: CRECER Y COMPARTIR. PROYECTO GRUPOS DE TRABAJO DE FARMACOTECNIA Y PEDIATRÍA DE LA SEFH. Dra. Carmen Dávila. Hospital Universitario Pontevedra.

17.- DEBATE, CONCLUSIONES.

U. PORTO
Universidade do Porto
Portugal

Asociación de Formulistas de Andalucía
IX SYMPOSIUM
UNIFICACIÓN DE CRITÉRIOS EN FORMULACIÓN PEDIÁTRICA
Respuestas Eficaces y Seguras
Sevilla, 21 de Abril de 2017

Desarrollo de un Vehículo Universal para Preparacíon de Suspensiones para Uso Pediátrico

Carlos Maurício Barbosa

FACULDADE DE FARMÁCIA
Laboratório de Tecnologia Farmacêutica
Prof. Doutor Nogueira Prista

mauricio.barbosa@ff.up.pt

PORTO

PATRIMÓNIO MUNDIAL - UNESCO

PORTO

LISBOA

LISBOA

A Pediatria é uma das especialidades médicas em que os medicamentos manipulados apresentam maior importância

- Personalização da terapêutica
- Preenchimento de lacunas terapêuticas

a) Os medicamentos industrializados disponíveis não se apresentam nas formas farmacêuticas adequadas e/ou em dosagens adequadas

b) Medicamentos industrializados são inexistentes

Exemplos de substâncias activas não disponíveis no mercado português sob a forma de medicamentos pediátricos

Acenocumarol
Acetazolamida
Ác. Ursodesoxicólico
Acetato de flecainida
Alopurinol
Captopril
Cimetidina
Espironolactona
Fenobarbital
Folinato de cálcio

Furosemida
Hidroclorotiazida
Hidrocortisona
Metronidazol
Nitrofurantoína
Maleato de enalapril
Omeprazol
Ranitidina
Rifampicina
Trimetoprim

c) Os medicamentos industrializados disponíveis incluem componentes não tolerados pelo doente

- alergias (ex.: parabenos, corantes, fragrâncias)
- deficiências enzimáticas (ex.: fenilcetonúria)
- diabetes
- intolerância à lactose
- (...)

e) Adequação dos <u>caracteres organolépticos</u> do medicamento às preferências do doente

- aroma
- sabor
- cor *
- textura

Aceitabilidade → **Adesão à terapêutica**

---

* "<u>Colouring agents should be avoided in paediatric formulations</u> unless necessary, as many colouring agents have been associated with hypersensitivity and other adverse reactions."

Reflection Paper: "FORMULATIONS OF CHOICE FOR THE PAEDIATRIC POPULATION"
European Medicines Agency
EMEA/CHMP/PEG/194810/2005 London, 28 July 2006

SUB-POPULAÇÕES PEDIÁTRICAS*

População pediátrica (União Europeia): até 18 anos

- **Recém-nascidos prematuros**
- **Recém-nascidos a termo** (0 a 27 dias)
- **Lactentes e crianças pequenas** (28 dias a 23 meses)
- **Crianças** (2 a 11 anos)
- **Adolescentes** (12 a 16-18 anos)

* ICH Topic E11 – "Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population";
Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMH/ICH/2711/99)
European Medicines Agency, London, January 2001

SUB-POPULAÇÕES PEDIÁTRICAS

- prematuros
- recém-nascidos
- lactentes
- crianças
- adolescentes

Diferentes Necessidades Farmacoterapêuticas

Uma criança

não pode ser considerada um adulto

em miniatura

MEDICAMENTOS PARA USO PEDIÁTRICO

- Dosagens adequadas
- Sistemas líquidos (aquosos)

"Liquid formulations include solutions, syrups, suspensions and emulsions and are the most appropriate for younger paediatric patients (e.g. birth to 8 years) who are unable to swallow capsules or tablets.

The dose volume is a major consideration for the acceptability of a liquid formulation.

Typical target dose volumes for paediatric liquid formulations are < 5 ml for children under 5 years and < 10 ml for children of 5 years and older.

However, the more palatable the formulation, the higher the dose volume which will be tolerated."

Reflection Paper: "FORMULATIONS OF CHOICE FOR THE PAEDIATRIC POPULATION"
European Medicines Agency
EMEA/CHMP/PEG/194810/2005 London, 28 July 2006

Suspensions may be very useful for formulation of substances with poor taste characteristics; as by minimising the amount of drug in solution, the palatability of the formulation can be improved.

Also, suspensions can facilitate higher drug loading than solutions and hence can reduce the dose volume.

Reflection Paper: "FORMULATIONS OF CHOICE FOR THE PAEDIATRIC POPULATION"
European Medicines Agency
EMEA/CHMP/PEG/194810/2005 London, 28 July 2006

Preparação:

- componentes individuais (matérias-primas)

  ou, em alternativa,

- especialidades farmacêuticas sólidas destinadas a adultos *

---

* "The manipulation of adult medicinal products for paediatric use should be the last resort, but at the same time it is recognised as an unavoidable and necessary operation in many cases."

Reflection Paper: "FORMULATIONS OF CHOICE FOR THE PAEDIATRIC POPULATION"
European Medicines Agency
EMEA/CHMP/PEG/194810/2005 London, 28 July 2006

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Flagyl 125 mg/5 ml suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

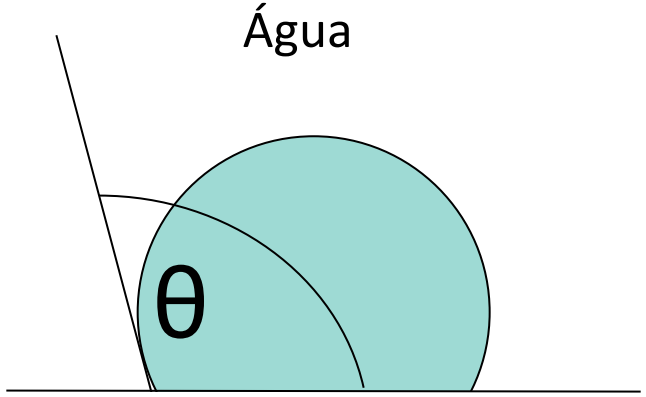
5 mililitros de suspensión oral contienen: 125 mg de metronidazol (equivalentes a 200 mg de benzoato de metronidazol).

Excipientes con efecto conocido: 39,58 mg de etanol al 96 por ciento, 3000 mg de sacarosa, 4 mg de parahidroxibenzoato de metilo (E-218) y 1 mg de parahidroxibenzoato de propilo (E-216).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

Benzoato de Metronidazol

- Usado como substância activa “modelo”
- Partículas dificilmente molháveis pela água (elevado ângulo de contacto)
- Tendência para flutuação



benzoato de metronidazol

$\theta > 90^{o}$

Benzoato de Metronidazol

- Usado como substância activa “modelo”
- Partículas dificilmente molháveis pela água (elevado ângulo de contacto)
- Tendência para a flutuação
- Imprescindível recorrer a agentes molhantes
- Tendência para formação de segimentos irredispersíveis (“caking”)

Preparação das Suspensões

- As suspensões foram preparadas em almofariz de porcelana.
- Adição lenta de 10 mL de veículo ao BM (4 g), até formação de uma pasta homogénea.
- Incorporação de volumes adicionais de veículo.
- Transferir para proveta rolhada de 100 mL.
- Ajustar o pH (caso necessário) com solução aquosa de ácido cítrico a 25% (*m*/*V*).
- Completar o volume de 100 mL com veículo.
- Homogeneizar manualmente a suspensão (concentração final em BM: 40,0 mg/mL).

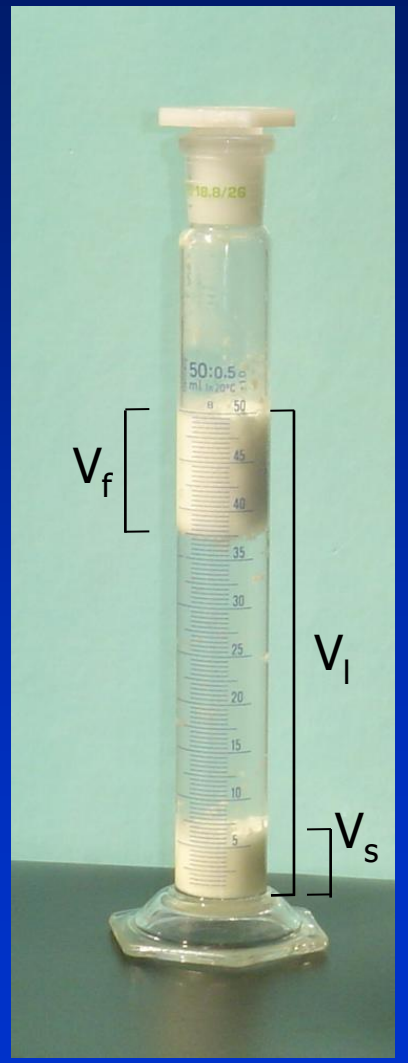
Avaliação da Estabilidade Física

Determinação dos seguintes parâmetros:

- **V_f**
  (volume ocupado pelas partículas em flutuação)

- **razão V_s/V_l**
  (volume ocupado pelo sedimento/volume ocupado pela fase líquida)

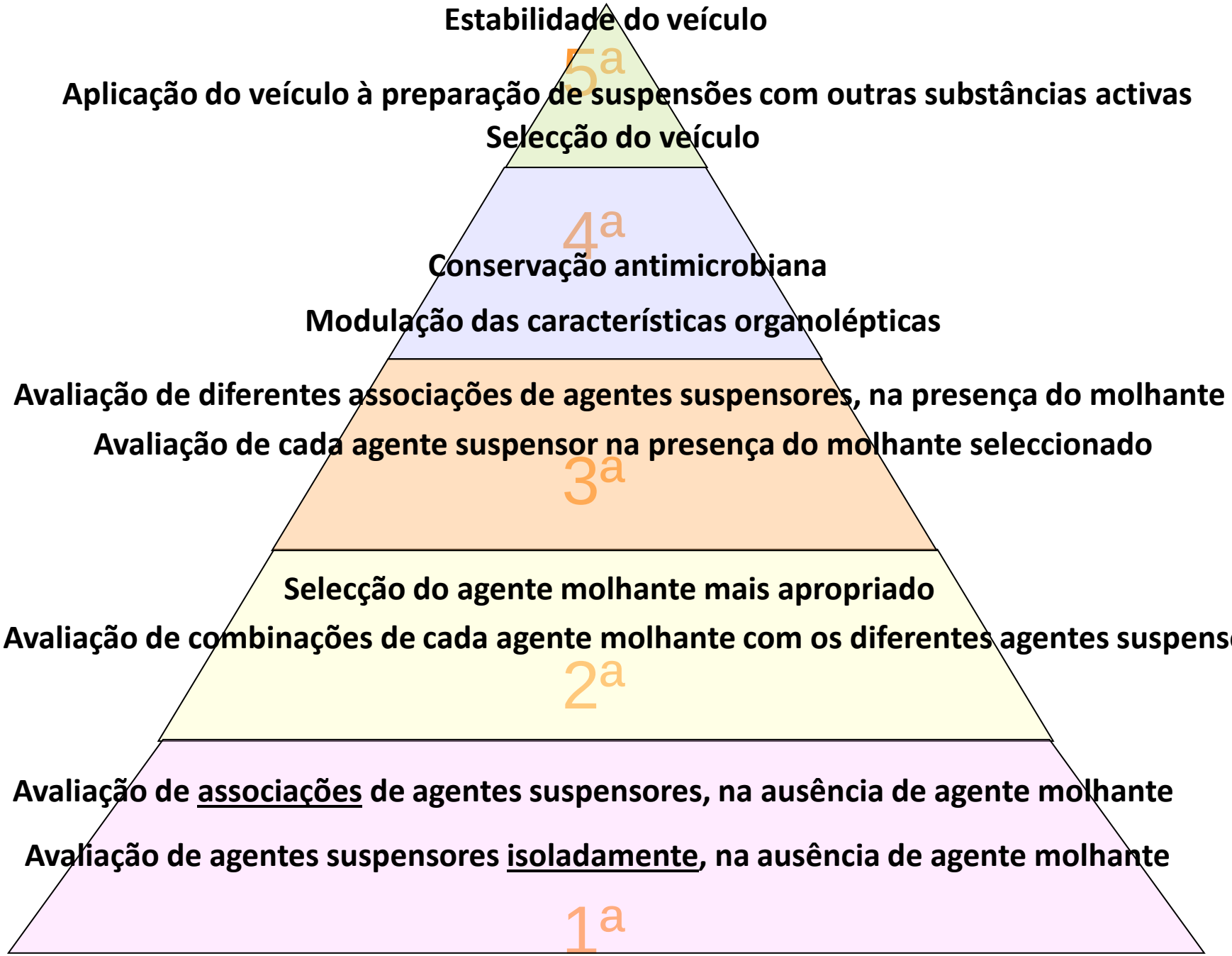
- **redispersibilidade do sedimento**



Avaliação da Estabilidade Física

Determinação dos seguintes parâmetros:

- V_f
- razão V_s/V_l
- **redispersibilidade do sedimento** ⟶ com base no nº de inversões da proveta necessárias para garantir uma completa homogeneização das suspensões:
  - "fácil" 1 a 5 inversões;
  - "regular" 6 a 10 inversões;
  - "difícil" > 10 inversões


Estabilidade do veículo
5ª
Aplicação do veículo à preparação de suspensões com outras substâncias activas
Selecção do veículo
4ª
Conservação antimicrobiana
Modulação das características organolépticas
Avaliação de diferentes associações de agentes suspensores, na presença do molhante
Avaliação de cada agente suspensor na presença do molhante seleccionado
3ª
Selecção do agente molhante mais apropriado
Avaliação de combinações de cada agente molhante com os diferentes agentes suspensores
2ª
Avaliação de associações de agentes suspensores, na ausência de agente molhante
Avaliação de agentes suspensores isoladamente, na ausência de agente molhante
1ª

1. Estabilidade Física

- Avaliação dos agentes suspensores na ausência de molhante

Agentes Suspensores

- metilcelulose 1500 cPs
- carboximetilcelulose sódica de baixa, média e alta viscosidade (*Blanose® 7LF, 7MCF, 7HCF; Ashland)*
- goma xantana (*Xantural® 180, Kelco*)
- sacarose
- silicato de alumínio e magnésio (*Veegum® HV, Vanderblit*)
- associação celulose microcristalina : carboximetilcelulose sódica (89:11) (*Avicel® RC-591, FMC*)

Suspensões de BM preparadas com 1 agente suspensor e s/ agente molhante

(tempª ambiente)

(ψ não mensurável)

Suspensor	Vs/Vl 24 h	Vf 24 h	Vs/Vl 1 sem.	Vf 1 sem.	Redisp. após prep.	Redisp. 1 sem.	Redisp. 2 sem.	Redisp. 3 sem.	Redisp. 4 sem.
Sacarose 66,7% (*m*/*m*)	0,02	15,0	0,04	12,0	Fácil	Fácil	Fácil	Regular	Regular
Metilcelulose 0,1% (*m*/*V*)	0,07	0,0	0,07	0,0	Regular	*Caking*	—	—	—
Metilcelulose 0,25%(*m*/*V*)	0,06	0,0	0,06	0,0	Regular	*Caking*	—	—	—
Metilcelulose 0,5% (*m*/*V*)	0,05	0,0	0,05	0,0	Regular	*Caking*	—	—	—
Metilcelulose 1% (*m*/*V*)	0,04	0,0	0,04	0,0	Regular	*Caking*	—	—	—
***Blanose*® 1,5% (*m*/*V*) LF**	0,14	2,0	0,13	2,0	Fácil	Fácil	Regular	Regular	*Caking*
***Blanose*® 1,5% (*m*/*V*) MCF**	0,14	1,0	0,13	1,0	Regular	Regular	Regular	Regular	*Caking*
***Blanose*® 1,5% (*m*/*V*) HCF**	0,10	0,5	0,10	0,5	Regular	Difícil	*Caking*	—	—
Avicel® RC-591 0,9% (*m*/*V*)	0,66	18,0	0,66	17,5	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil
Veegum® HV 1,5% (*m*/*V*)	0,20	ψ	0,20	ψ	Fácil	Regular	Regular	Regular	Regular
Veegum® HV 2% (*m*/*V*)	0,24	0,0	0,24	0,0	Fácil	Fácil	Regular	*Caking*	—
Veegum® HV 2,5% (*m*/*V*)	0,31	0,0	0,31	0,0	Fácil	Fácil	Regular	*Caking*	—
Xantural® 180 0,2% (*m*/*V*)	0,10	1,0	0,11	1,0	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil

Suspensões de BM preparadas com 2 agentes suspensores e s/ agente molhante

(temp. ambiente)

Sistema Suspensor (assoc. 1:1)	Vs/Vl 24 h	Vf 24 h	Vs/Vl 1 sem.	Vf 1 sem.	Redisp. após prep.	Redisp. 1 sem.	Redisp. 2 sem.	Redisp. 3 sem.	Redisp. 4 sem.
Metilcelulose 1% (*m*/*V*) : : Sacarose 66,7% (*m*/*m*)	0,04	0,0	0,04	0,0	Difícil	*Caking*	*	*	*
Metilcelulose 1% (*m*/*V*) : : *Blanose*® MCF 1,5% (*m*/*V*)	0,02	0,0	0,02	0,0	Regular	*Caking*	*	*	*
Metilcelulose 1% (*m*/*V*) : : *Avicel*® RC-591 0,9% (*m*/*V*)	1,00	0,0	1,00	0,0	Fácil	Regular	*Caking*	*	*
Metilcelulose 1% (*m*/*V*) : : *Veegum*® HV 2% (*m*/*V*)	0,94	0,0	0,71	0,0	Fácil	Regular	Regular	Regular	Regular
Metilcelulose 1% (*m*/*V*) : : *Xantural*® 180 0,2% (*m*/*V*)	0,02	0,0	0,02	0,0	Regular	*Caking*	*	*	*

1. **Estabilidade Física** (cont.)

- Avaliação de combinações de cada agente molhante com os diferentes agentes suspensores

Agentes Molhantes

- Álcool etílico 1 % *V/V*
- Glicerina 4 % *V/V*
- Propilenoglicol 4 % *V/V*
- Polissorbato 20 0,005 % *m/V* (*Tween® 20)*

Polissorbato 20 0,005 % *m*/*V*

agente molhante mais eficaz

$V_f = 0$

2. Estabilidade Física

(após selecção do *Tween® 20* como agente molhante)

- Avaliação de cada agente suspensor (na presença de *Tween® 20*)
- Avaliação de diferentes associações de 2 ou 3 agentes suspensores (na presença de *Tween® 20*)

Sistema Suspensor (assoc. 1:1)	Vs/Vl 24 h	Vf 24 h	Vs/Vl 1 sem.	Vf 1 sem.	Redisp. após prep.	Redisp. 1 sem.	Redisp. 2 sem.	Redisp. 3 sem.	Redisp. 4 sem.
***Blanose*® 7MCF 1,5% (*m*/*V*) : : Sacarose 66,7% (*m*/*V*)**	0,16	0,0	0,10	0,0	Fácil	Difícil	*Caking*	*	*
Avicel® RC-591 0,9% (*m*/*V*) : : *Blanose*® 7MCF 1,5% (*m*/*V*)	0,35	0,0	0,35	0,0	Fácil	Fácil	Regular	Regular	*Caking*
Xantural® 180 0,2% (*m*/*V*) : : Sacarose 66,7% (*m*/*m*)	0,70	0,0	0,60	0,0	Regular	Difícil	Difícil	*Caking*	*
Avicel® RC-591 0,9% (*m*/*V*) : : Xantural® 180 0,2% (*m*/*V*)	0,98	0,0	0,60	0,0	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil
Avicel® RC-591 0,9% (*m*/*V*) : : Xantural® 180 0,2% (*m*/*V*) em Sacarose 40% (*m*/*m*)	1,00	0,0	0,86	0,0	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil
Veegum® HV 0,75% (*m*/*V*) : : Sacarose 40% (*m*/*m*)	0,58	0,0	0,32	0,0	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil
Veegum® HV 0,75% (*m*/*V*) : : Xantural® 180 0,2% (*m*/*V*)	1,00	0,0	0,58	0,0	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil
Veegum® HV 0,75% (*m*/*V*) : : Xantural® 180 0,2% (*m*/*V*) em Sacarose 40% (*m*/*m*)	1,00	0,0	0,68	0,0	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil

3. Modulação das Características Organolépticas

- Inclusão de agente edulcorante e aromatizante

Agente Edulcorante

- Sacarina sódica 0,2 % *m*/*V*

  (nos casos em que o veículo não incluía sacarose)

Agente Aromatizante

- Essência hidrossolúvel de banana (*Lucta*) 0,1% *m*/*V*

Adesão à Terapêutica

4. Conservação Antimicrobiana

- Inclusão de agentes conservantes

- Ensaio “Eficácia dos Conservantes Antimicrobianos” (Ph. Eur. Secção 5.1.3)

Agentes Conservantes

- Benzoato de sódio 0,15% *m*/*V* + Sorbato de potássio 0,15% *m*/*V*
- Metilparabeno 0,07% *m*/*V* + Propilparabeno 0,03% *m*/*V*

Conservação Antimicrobiana - 1

Veículos das suspensões com melhores características físicas

Conservados com:

benzoato de sódio 0,15% *m*/*V* e

sorbato de potássio 0,15% *m*/*V*

Ensaio “Eficácia dos Conservantes Antimicrobianos” (Ph. Eur. Secção 5.1.3)

“Eficácia dos Conservantes Antimicrobianos” (Ph. Eur., Sec. 5.1.3)

Sistema Suspensor associação 1:1	***Staphylococcus aureus***		***Pseudomonas aeruginosa***		***Candida albicans***		***Aspergillus niger***	
	14 dias	28 dias	14 dias	28 dias	14 dias	28 dias	14 dias	28 dias
Avicel® RC-591 0,9% (*m*/*V*) : Xantural® 180 0,2% (*m*/*V*)	✓	✓	x	x	x	x	✓	✓
Avicel® RC-591 0,9% (*m*/*V*) : Xantural®180 0,2% (*m*/*V*) em Sacarose 40% (*m*/*m*)	✓	✓	x	x	x	x	✓	✓
Veegum® HV 0,75% (*m*/*V*) : Sacarose 40% (*m*/*m*)	✓	✓	x	x	x	x	✓	✓
Veegum® HV 0,75% (*m*/*V*) : Xantural® 180 0,2% (*m*/*V*)	✓	✓	x	x	x	x	✓	✓
Veegum® HV 0,75% (*m*/*V*) : Xantural® 180 0,2% (*m*/*V*) em Sacarose 40% (*m*/*m*)	✓	✓	x	x	x	x	✓	✓

Conservação Antimicrobiana - 2

Veículos das suspensões com melhores características físicas

Conservados com:

metilparabeno 0,07% *m*/*V* e

propilparabeno 0,03% *m*/*V*

em propilenoglicol

Ensaio “Eficácia dos Conservantes Antimicrobianos” (Ph. Eur. Secção 5.1.3)

“Eficácia dos Conservantes Antimicrobianos” (Ph. Eur., Sec. 5.1.3)

Sistema Suspensor associação 1:1	***Staphylococcus aureus***		***Pseudomonas aeruginosa***		***Candida albicans***		***Aspergillus niger***	
	14 dias	28 dias	14 dias	28 dias	14 dias	28 dias	14 dias	28 dias
Avicel® RC-591 0,9% (*m*/*V*) : Xantural® 180 0,2% (*m*/*V*)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Avicel® RC-591 0,9% (*m*/*V*) : Xantural®180 0,2% (*m*/*V*) em Sacarose 40% (*m*/*m*)	✓	✓	x	x	✓	✓	✓	✓
Veegum® HV 0,75% (*m*/*V*) : Sacarose 40% (*m*/*m*)	✓	✓	x	x	✓	✓	✓	✓
Veegum® HV 0,75% (*m*/*V*) : Xantural® 180 0,2% (*m*/*V*)	✓	✓	x	x	✓	✓	✓	✓
Veegum® HV 0,75% (*m*/*V*) : Xantural® 180 0,2% (*m*/*V*) em Sacarose 40% (*m*/*m*)	✓	✓	x	x	✓	✓	✓	✓

5. Estabilidade Química

- pH das suspensões de BM
- Doseamento (HPLC) do teor em BM
- Uniformidade de teor das suspensões de BM

pH das Suspensões

Sistema Suspensor (associação 1:1)	Após preparação	Após 2 semanas		Após 4 semanas	
		2 – 8 °C	15 – 25 °C	2 – 8 °C	15 – 25 °C
Avicel® RC-591 0,9% (*m*/*V*) : Xantural® 180 0,2% (*m*/*V*)	6,1	6,1	6,1	6,1	6,0
Avicel® RC-591 0,9% (*m*/*V*) : Xantural®180 0,2% (*m*/*V*) em Sacarose 40% (*m*/*m*)	5,9	5,9	5,8	5,9	5,8
Veegum® HV 0,75% (*m*/*V*) : Sacarose 40% (*m*/*m*)	6,0	6,1	5,9	5,7	**5,5**
Veegum® HV 0,75% (*m*/*V*) : Xantural® 180 0,2% (*m*/*V*)	6,2	6,4	6,4	6,4	6,3
Veegum® HV 0,75% (*m*/*V*) : Xantural® 180 0,2% (*m*/*V*) em Sacarose 40% (*m*/*m*)	6,1	6,3	6,2	5,7	5,8

(cada valor representa a média correspondente a duas preparações)

Teor em BM das Suspensões (concentração teórica de 4%, *m*/*V*)

Sistema Suspensor (associação 1:1)	Após 24 horas		Após 2 semanas		Após 4 semanas	
	2 – 8 ºC	15 – 25 ºC	2 – 8 ºC	15 – 25 ºC	2 – 8 ºC	15 – 25 ºC
Avicel® RC-591 0,9% (*m*/*V*) : Xantural® 180 0,2% (*m*/*V*)	3,9 %	3,9 %	3,9 %	3,9 %	3,9 %	3,9 %
Avicel® RC-591 0,9% (*m*/*V*) : Xantural®180 0,2% (*m*/*V*) em Sacarose 40% (*m*/*m*)	3,7 %	3,7 %	3,7 %	3,7 %	3,7 %	3,6 %
Veegum® HV 0,75% (*m*/*V*) : Sacarose 40% (*m*/*m*)	3,7 %	3,6 %	3,7 %	3,6 %	3,8 %	**3,0 %**
Veegum® HV 0,75% (*m*/*V*) : Xantural® 180 0,2% (*m*/*V*)	3,7 %	3,7 %	3,7 %	3,6 %	3,6 %	3,9 %
Veegum® HV 0,75% (*m*/*V*) : Xantural® 180 0,2% (*m*/*V*) em Sacarose 40% (*m*/*m*)	3,7 %	3,8 %	3,8 %	3,9 %	3,7 %	4,0 %

(cada valor representa a média correspondente a duas preparações)

Uniformidade de Teor das Suspensões de BM

Sistema Suspensor (associação 1:1)	Após 24 horas		Após 2 semanas		Após 4 semanas	
	2 – 8 ºC	15 – 25 ºC	2 – 8 ºC	15 – 25 ºC	2 – 8 ºC	15 – 25 ºC
Avicel® RC-591 0,9% (*m*/*V*) : Xantural® 180 0,2% (*m*/*V*)	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
Avicel® RC-591 0,9% (*m*/*V*) : Xantural®180 0,2% (*m*/*V*) em Sacarose 40% (*m*/*m*)	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
Veegum® HV 0,75% (*m*/*V*) : Sacarose 40% (*m*/*m*)	conforme	conforme	**não conforme**	conforme	**não conforme**	**não conforme**
Veegum® HV 0,75% (*m*/*V*) : Xantural® 180 0,2% (*m*/*V*)	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
Veegum® HV 0,75% (*m*/*V*) : Xantural® 180 0,2% (*m*/*V*) em Sacarose 40% (*m*/*m*)	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme

Veículo selecionado (sem açúcar)

***Avicel*® RC 591**	**0,45 g**	(ag. suspensor)
***Xantural*® 180**	**0,10 g**	(ag. suspensor)
***Tween*® 20**	**0,005 g**	(ag. molhante)
***Nipagin*® + *Nipazol*® (7:3) em propilenoglicol**	**1,0 g**	(ag. conservante)
Sacarina sódica	**0,2 g**	(ag. edulcorante)
Essência hidrossolúvel de banana	**0,1 g**	(ag. aromatizante)
Água purificada	**q.b.p. 100 ml**	(fase líquida)

Aspecto do Veículo seleccionado

Avicel® RC-591

- celulose microcristalina modificada
- 89 partes de CM e 11 partes de CMC Na
- CMC Na
  - colóide protector da CM
  - auxilia a dispersão da CM na água
- capacidade de mascarar o mau sabor de várias substâncias activas

Xantural® 180

- goma xantana (polissacarídeo natural)
- capacidade de mascarar o sabor de diversas substâncias activas
- estável numa gama alargada de valores de pH

Avicel® RC-591 + *Xantural*® 180

- viscosidade adequada
- suspensões homogéneas, sem aglomerados de partículas
- fácil escoamento
- uniformidade das doses administradas < >

  < > rigor posológico

O veículo selecionado foi testado na

preparação de outras suspensões orais

habitualmente usadas em Pediatria

Uso do Veículo na Preparação outras Suspensões Orais

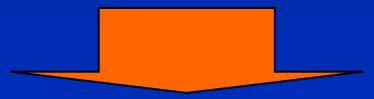
- Suspensão Oral de **Benzoato de Metronidazol**, 4% (*m/V)*
- Suspensão Oral de **Acetazolamida**, 2,5% (*m*/*V*)
- Suspensão Oral de **Espironolactona**, 0,5% (*m*/*V*)
- Suspensão Oral de **Fenobarbital**, 1% (*m*/*V*)
- Suspensão Oral de **Hidroclorotiazida**, 0,5% (*m*/*V*)
- Suspensão Oral de **Hidrocortisona**, 0,1% (*m*/*V*)
- Suspensão Oral de **Nitrofurantoína**, 0,5 % (*m*/*V*)
- Suspensão Oral de **Trimetoprim**, 1% (*m*/*V*)

Durante 2 meses (20ºC±5ºC), as suspensões apresentaram:

- características organolépticas inalteradas
- estabilidade física, química e microbiológica
- teores em substância activa entre 90% e 104%
- qualidade microbiológica em conformidade com as especificações da Ph. Eur.

  ("Qualidade microbiológica das preparações farmacêuticas", Secção 5.1.4.)

O veículo apresentou-se adequado para a preparação extemporânea de suspensões de um conjunto alargado de substâncias activas com diferentes características físico-químicas



CARÁCTER UNIVERSAL

Estabilidade do Veículo - I

Características organolépticas

	após preparação	1 semana	1 mês	3 meses	6 meses	12 meses
cor	líquido branco opaco	sem alteração	sem alteração	sem alteração	sem alteração	sem alteração
aspecto	aspecto leitoso, homogéneo após agitação	sem alteração	sem alteração	sem alteração	sem alteração	sem alteração
odor	banana (suave)	sem alteração	sem alteração	sem alteração	sem alteração	sem alteração
sabor	moderadamente doce	sem alteração	sem alteração	sem alteração	sem alteração	sem alteração

Temperatura ambiente (20ºC ± 5ºC); frasco de vidro âmbar tipo III, Ph. Eur.

Estabilidade do Veículo - II

pH

após preparação	1 semana	1 mês	3 meses	6 meses	12 meses
5,8	5,8	5,9	5,9	5,9	5,8

Temperatura ambiente (20ºC ± 5ºC); frasco de vidro âmbar tipo III, Ph. Eur.

Estabilidade do Veículo - III

Teores em parabenos

	teor teórico	após prep.	1 semana	1 mês	3 meses	6 meses	12 meses
Metilparabeno	**0,067%**	0,066%	0,066%	0,066%	0,063%	0,065%	0,066%
Propilparabeno	**0,028%**	0,028%	0,028%	0,028%	0,027%	0,027%	0,028%

Temperatura ambiente (20°C ± 5°C); frasco de vidro âmbar tipo III, Ph. Eur.

Veículo Desenvolvido

- **características organolépticas:**
  líquido opaco, de cor branca,
  aspecto homogéneo e
  cheiro característico a banana

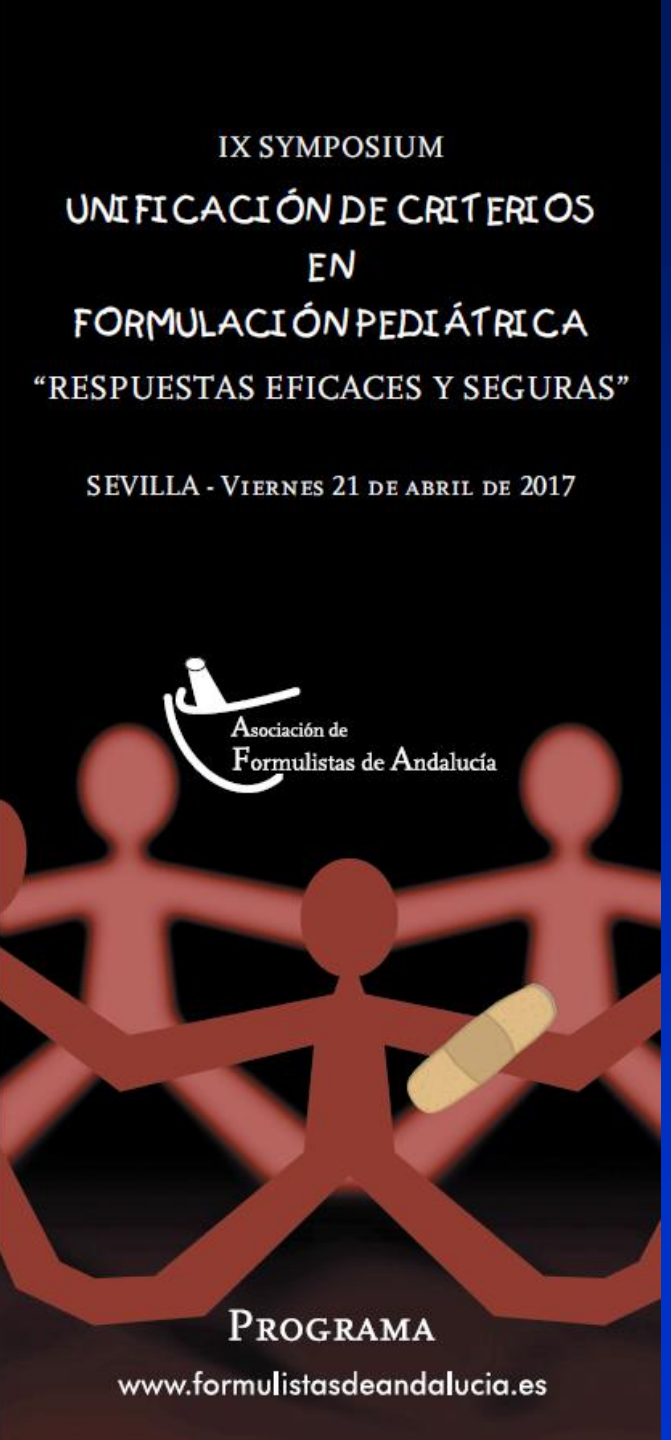
- **pH:** 6 ± 1

- **eficácia do sistema de conservantes:** ensaio
  Eficácia dos Conservantes Antimicrobianos (Ph. Eur.)

- **estabilidade:** pelo menos 1 ano, a temperatura inferior a 25ºC,
  em frasco de vidro âmbar, bem fechado

Veículo Desenvolvido

- Garante a obtenção de suspensões por simples dispersão das substâncias activas
- Preparação fácil e rápida de produtos acabados com qualidade e com as características apropriadas para administração por via oral
- Assegura a estabilidade dos produtos acabados do ponto de vista físico, químico e microbiológico



Muchas Gracias

mauricio.barbosa@ff.up.pt

U.PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Suspensão Oral de Benzoato de Metronidazol, 4% (*m/V*), isenta de açúcar

Benzoato de metronidazol	**4,0 g**
Veículo	**q.b.p. 100 ml**

Condições de conservação: temperatura inferior a 25ºC, em frasco de vidro âmbar bem fechado

Estabilidade: 2 meses

Suspensão Oral de Acetazolamida, 2,5% (*m/V*), isenta de açúcar

Acetazolamida	**2,5 g**
Sol. aq. de Ácido Cítrico a 25% (*m/ V*)	**q.b.p. pH=4**
Veículo	**q.b.p. 100 ml**

Comprimidos de acetazolamida, 250mg	**10 comprimidos**
Sol. aq. de Ácido Cítrico, 25% (*m/ V*)	**q.b.p. pH=4**
Veículo	**q.b.p. 100 ml**

Condições de conservação: temperatura inferior a 25ºC, em frasco de vidro âmbar bem fechado

Estabilidade: 2 meses

Suspensão Oral de Espironolactona, 0,5% (*m/V*), isenta de açúcar

Espironolactona	**0,5 g**
Sol. aq. de Ácido Cítrico, 25% (*m/ V*)	**q.b.p. pH=4,5**
Veículo	**q.b.p. 100 ml**

Comprimidos de espironolactona, 25 mg	**20 comprimidos**
Sol. aq. de Ácido Cítrico a 25% (*m/ V*)	**q.b.p. pH=4,5**
Veículo	**q.b.p. 100 ml**

Condições de conservação: temperatura inferior a 25ºC, em frasco de vidro âmbar bem fechado

Estabilidade: 2 meses

Suspensão Oral de Fenobarbital 1% (*m/V*), isenta de açúcar

Comprimidos de fenobarbital, 100mg	**10 comprimidos**
Veículo	**q.b.p. 100 ml**

Condições de conservação: temperatura inferior a 25ºC, em frasco de vidro âmbar bem fechado

Estabilidade: 3 meses

Suspensão Oral de Hidroclorotiazida, 0,5% (*m/V*), isenta de açúcar

Hidroclorotiazida	**0,5 g**
Sol. aq. de Ácido Cítrico, 25% (*m/ V*)	**q.b.p. pH=3**
Veículo	**q.b.p. 100 ml**

Condições de conservação: temperatura inferior a 25ºC, em frasco de vidro âmbar bem fechado

Estabilidade: 2 meses

Suspensão Oral de Hidrocortisona, 0,1% (*m/V*), isenta de açúcar

Hidrocortisona	**0,1 g**
Sol. aq. de Ácido Cítrico, 25% (*m/ V*)	**q.b.p. pH=4**
Veículo	**q.b.p. 100 ml**

Comprimidos de hidrocortisona, 10mg	**10 comprimidos**
Sol. aq. de Ácido Cítrico, 25% (*m/ V*)	**q.b.p. pH=4**
Veículo	**q.b.p. 100 ml**

Condições de conservação: temperatura inferior a 25ºC, em frasco de vidro âmbar bem fechado

Estabilidade: 2 meses

Suspensão Oral de Nitrofurantoína 0,5% (*m/V*), isenta de açúcar

Nitrofurantoína	**0,5 g**
Veículo	**q.b.p. 100 ml**

Cápsulas de nitrofurantoína, 100mg	**5 cápsulas**
Veículo	**q.b.p. 100 ml**

Condições de conservação: temperatura inferior a 25ºC, em frasco de vidro âmbar bem fechado

Estabilidade: 2 meses

Suspensão Oral de Riboflavina 1% (*m/V*), isenta de açúcar

Riboflavina	**1,0 g**
Veículo	**q.b.p. 100 ml**

Condições de conservação: temperatura inferior a 25ºC, em frasco de vidro âmbar bem fechado

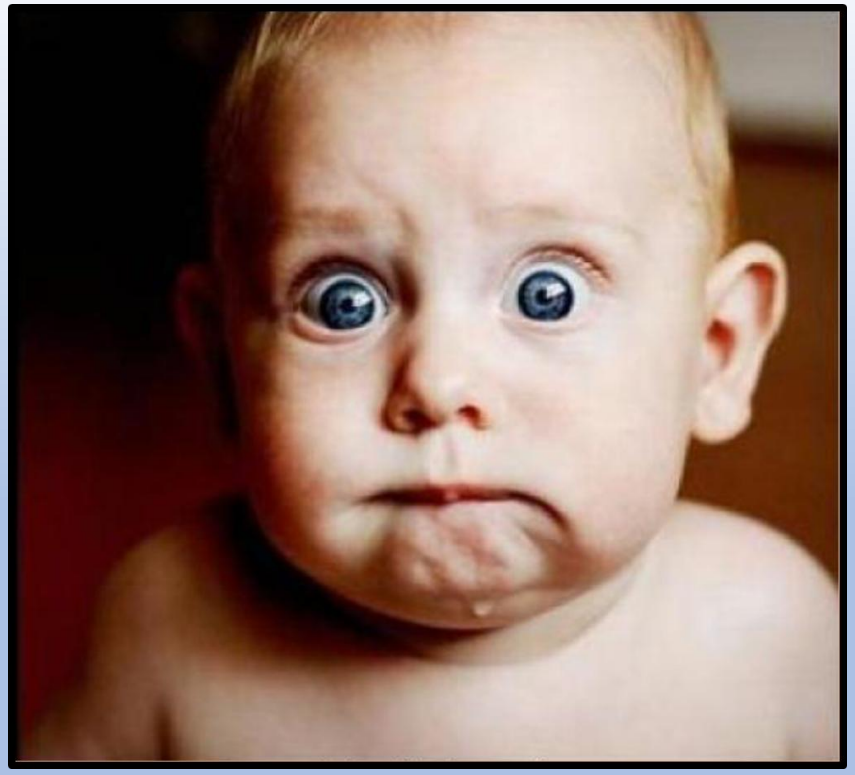
Estabilidade: 1 mês

Suspensão Oral de Trimetoprim 1% (*m/V*), isenta de açúcar

Trimetoprim	**1,0 g**
Veículo	**q.b.p. 100 ml**

Condições de conservação: temperatura inferior a 25ºC, em frasco de vidro âmbar bem fechado

Estabilidade: 2 meses



LA FORMULACION MAGISTRAL COMO RESPUESTA AL DESABASTECIMIENTO PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS. PROTOCOLO PARA TOMA DE DECISIONES

Carmela Dávila Pousa
Servicio de Farmacia
Complexo Hospitalario Universitario de Pontevedra

IX SYMPOSIUM
UNIFICACIÓN DE CRITERIOS
EN
FORMULACIÓN PEDIÁTRICA
"RESPUESTAS EFICACES Y SEGURAS"
SEVILLA - VIERNES 21 DE ABRIL DE 2017

SERVIZO GALEGO de SAÚDE

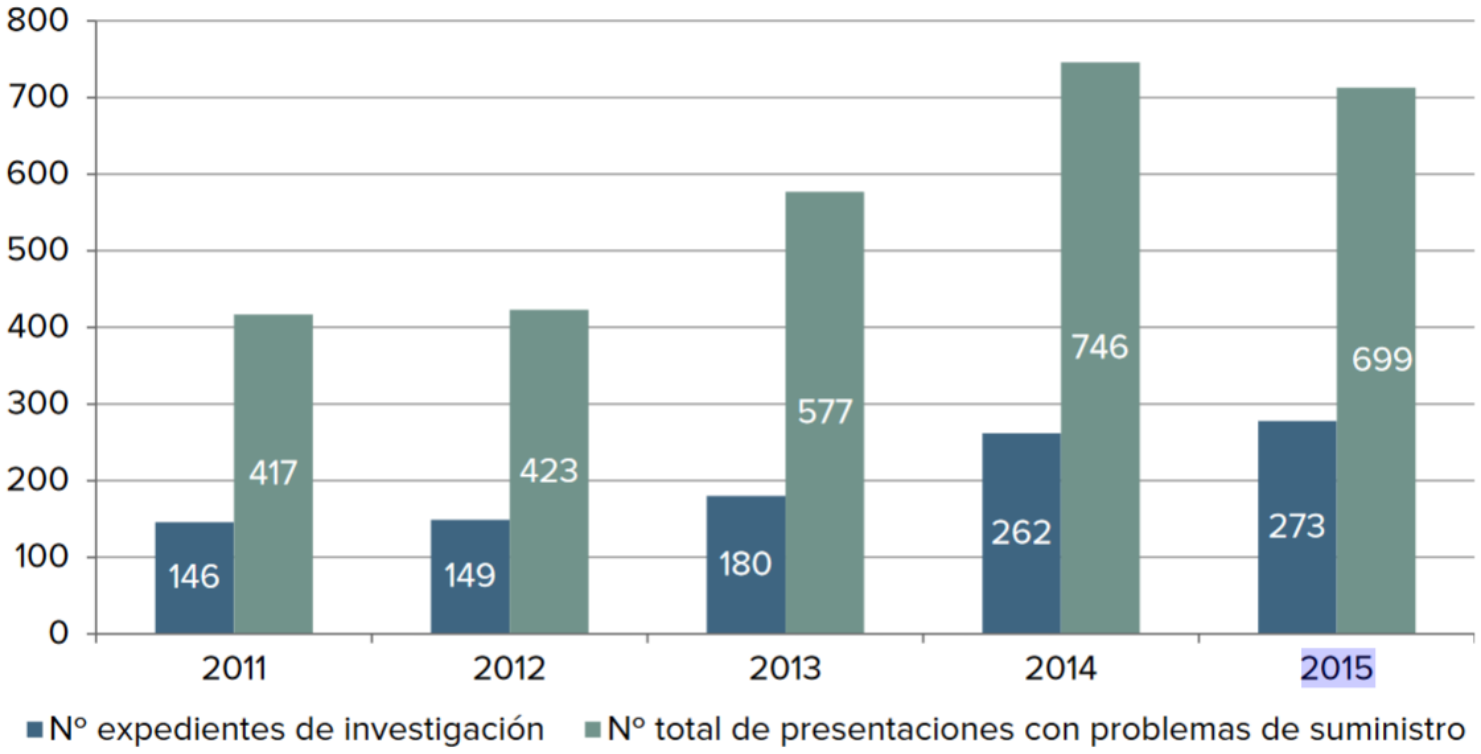
Asociación de Formulistas de Andalucía

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

agencia española de medicamentos y productos sanitarios

MEMORIA de actividades 2015

Figura 29. Investigación de problemas de suministro de medicamentos



https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/docs/memoria-2015.pdf

Bienvenidos | Benvinguts | Ongi etorri | Benvidos | Welc

GOBIERNO DE ESPAÑA · MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD · agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Búsqueda de medicamentos | Búsqueda por descripción clínica | Nomenclátor de prescripción | Registro de cambios | ¿Qué es CIMA?

Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA

LISTADO DE MEDICAMENTOS CON PROBLEMAS DE SUMINISTRO A FECHA 17/04/2017

108

Medicamento: Buscar

238 filas, mostranto desde 101 a 125.
[<</<] 1, 2, 3, 4, **5**, 6, 7, 8 [>/>>]

Puede cambiar el orden en el que figuran los datos utilizando las flechas que existen en las cabeceras de cada columna

Código Nacional	Nombre del formato del medicamento	Titular de autorización de comercialización	Fecha prevista de inicio	Fecha prevista de finalización	Observaciones
695333	ZINNAT 500 mg, GRANULADO PARA SUSPENSION ORAL , 10 sobres	GLAXOSMITHKLINE, S.A.	13/01/2017	-	Existe/n otro/s medicamento/s con el mismo principio activo y para la misma vía de administración.
979369	VIRAZOLE 6 G, 3 viales	MEDA PHARMA S.A.U	10/01/2017	-	Se puede solicitar como medicamento extranjero. enlace
973909	TIENAM 500 mg/500 mg POLVO PARA SOLUCION PARA PERFUSION , 1 vial	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A.	05/01/2017	22/06/2017	Existe/n otro/s medicamento/s con los mismos principios activos y para la misma vía de administración.
605388	MEROPENEM HOSPIRA 1 G. POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE Y PARA PERFUSION EFG, 10 viales	HOSPIRA UK LIMITED	03/01/2017	28/04/2017	Existe/n otro/s medicamento/s con el mismo principio activo y para la misma vía de administración.
729061	NOLOTIL 0,4 g/ml SOLUCION INYECTABLE, 5 ampollas de 5 ml	BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA, S.A.	03/01/2017	15/05/2017	El médico prescriptor deberá determinar la posibilidad de utilizar otros tratamientos comercializados.
652094	HBVAXPRO 10 microgramos/ ml, SUSPENSION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA, 1 jeringa precargada de 1 ml	MSD VACCINS	03/01/2017	15/05/2017	Existe/n otro/s medicamento/s con el mismo principio activo y para la misma vía de administración.
656756	DIFTAVAX SUSPENSION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA, 1 jeringa precargada de 0,5 ml	SANOFI PASTEUR EUROPE	03/01/2017	-	Se puede solicitar como medicamento extranjero. Se ha facilitado el acceso para la petición de estas vacunas solo a los puntos designados por cada Comunidad Autónoma. Se recomienda que se contacte con los puntos de contacto de Salud Publica en las Consejerías de Sanidad.
603389	PIPERACILINA/TAZOBACTAM SANDOZ 2 g/0,25 g POLVO PARA SOLUCION PARA PERFUSION EFG , 50 viales	SANDOZ FARMACEUTICA, S.A.	02/01/2017	30/06/2017	Existe/n otro/s medicamento/s con los mismos principios activos y para la misma vía de administración.
692160	EVOPAD 50 microgramos/24 H PARCHES TRANSDERMICOS, 8 parches	JANSSEN-CILAG, S.A.	23/12/2016	-	Consultar Nota Informativa: enlace
660944	REGULATEN 600 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA , 28 comprimidos	BGP PRODUCTS OPERATIONS, S.L.	20/12/2016	27/04/2017	Existe/n otro/s medicamento/s con el mismo principio activo y para la misma vía de administración.
686436	NEOCARE 4 mg/g CREMA, 1 tubo de 20 g	INDUSTRIAL FARMACEUTICA CANTABRIA, S.A.	20/12/2016	12/05/2017	Existe/n otro/s medicamento/s con el mismo principio activo y para la misma vía de administración.

https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscarDesabastecidos

Organización Mundial de la Salud

69.ª ASAMBLEA MUNDIAL DE LA SALUD
Punto 16.4 del orden del día provisional

A69/42
24 de marzo de 2016

La escasez mundial de medicamentos y la seguridad y accesibilidad de los medicamentos pediátricos

Informe de la Secretaría

2. Los informes sobre la escasez y el desabastecimiento de medicamentos esenciales han ido en aumento en los últimos años. El problema ha pasado a ser mundial, con quiebras documentadas en el suministro de antibióticos, anestésicos, medicamentos para quimioterapia y muchos otros. Se ha descrito en países de ingresos altos, medianos y bajos y está vinculado a problemas de fabricación, así como a las dificultades de la cadena de suministros y de la financiación de la atención de salud.

http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_42-sp.pdf

Un problema a gran escala

agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

fedifar
federación de distribuidores farmacéutico

Impacto significativo pacientes - profesionales de la salud

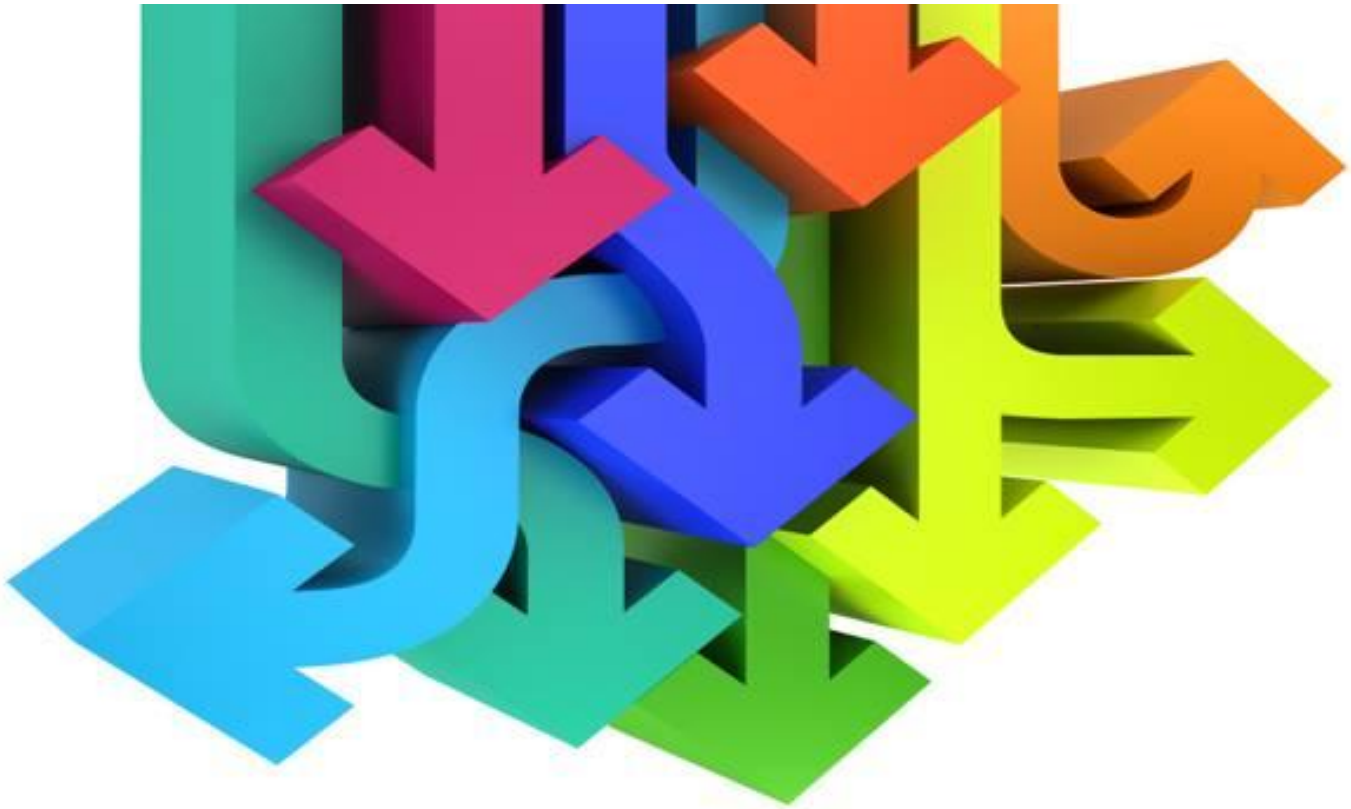
- ✓ Compromete la adherencia
- ✓ Compromete la seguridad : Errores de medicación
- ✓ Toma de decisiones comprometidas
(emplear alternativas menos adecuadas, con menor experiencia de uso)
- ✓ Incremento de los costes para el sistema sanitario
- ✓ Pérdida de tiempo

CAUSAS PRINCIPALES

Fabricación
· Globalización · Problemas de adquisición de materia prima · Capacidad limitada de producción · Problemas y/o cese de producción · Niveles de stock (inventarios "*just in time*") · Incumplimiento de los estándares de calidad reglamentarios

Distribución y suministro	Aspectos económicos	Otros factores
· Exportación paralela · Distribución inversa · Mercados negros · Cuotas de mercado · Problemas de transporte	· Precios de referencia · Licencias · Crisis financiera	· Desastres naturales · Aumento imprevisto de la demanda

Desabastecimiento de medicamentos para uso pediátrico



ALTERNATIVAS

- ✓ Alternativa terapéutica equivalente
- ✓ Medicamentos extranjeros
- ✓ Elaboración fórmulas magistrales

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

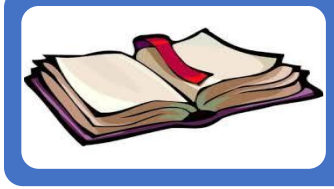
Elaboración fórmula magistral

Materias primas
Excipientes
PNT
Eficacia
Nueva Fórmula
Seguridad
Adherencia
Contaminación microbiológica
Estabilidad físico-química
Período de validez
Pediatria

Evaluación composición medicamento desabastecido

Fuente p. activo:

Materia prima/ medicamento comercial



Revisión bibliográfica :

Bases datos Formularios /revistas/ M.Ext.

Evaluación vehículos/excipientes

Período de validez / caducidad

Validación galénica

P

N

T

Evaluación composición medicamento desabastecido

CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS

Ficha técnica medicamento desabastecido

Medicamento base / sal

Solución / suspensión / suspensión extemporanea

COMPOSICIÓN

Concentración

Vehículos y excipientes

Caducidad /conservación

POTASION 264 MG/ML SOLUCIÓN ORAL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 100 ml de solución oral contienen 26,40 g de Gluceptato de potasio (equivalente a 264 mg/ml).

Cada 100 ml de solución oral contiene 3.906,2 mg del catión potasio (99,9 mEq.).
(1 mEq de potasio/ml de solución oral).

Cada 100 ml de solución oral contienen:
Parahidroxibenzoato de metilo (E-218): 80 mg
Parahidroxibenzoato de propilo (E-216): 10 mg
Tartrazina (E-102): 0,03 mg
Amarillo anaranjado S (E-110): 0,01 mg
Rojo cochinilla A, (Ponceau 4R) (E-124): 10,5 mg
Etanol: 339,85 mg
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Conservantes

Colorantes

6.1 Lista de excipientes

Sacarina sódica,
Hidroxietilcelulosa,
Ácido sórbico,
Ácido cítrico monohidrato,
Parahidroxibenzoato de metilo (E-218),,
Parahidroxibenzoato de propilo (E-216),
Esencia de naranjas dulces,
Esencia de piña (constituida por tartrazina (E-102), amarillo anaranjado S (E-110), etanol, ácido cítrico (E-330), aromas y agua),
Rojo cochinilla A (Ponceau 4R) (E-124),
Agua purificada, c.s.p. 100 ml

Fuente p. activo:
Materia prima/ medicamento comercial

- **Distribuidores materia prima**

- **RUESA : https://labofar.aemps.es/labofar/registro/ruesa/consulta.do**

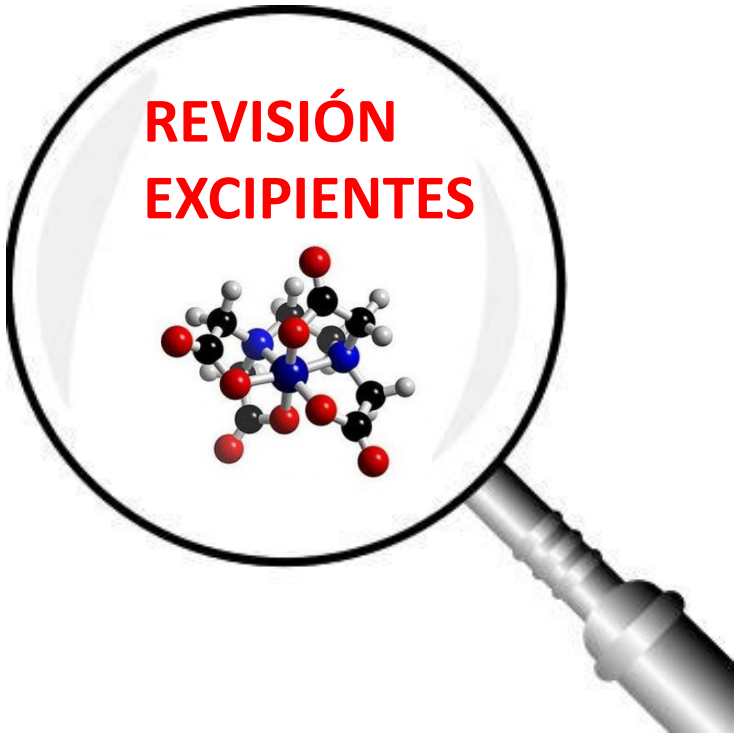
Fuente p. activo:

Materia prima/ medicamento comercial

Medicamento comercial

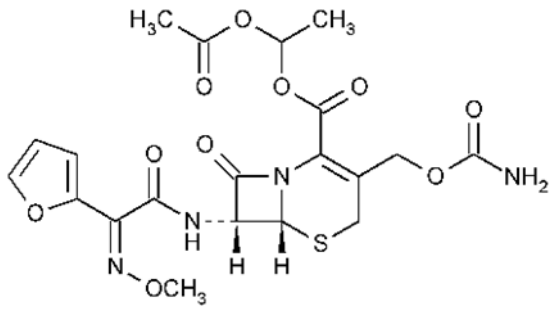
FF orales sólidas

FF parenterales

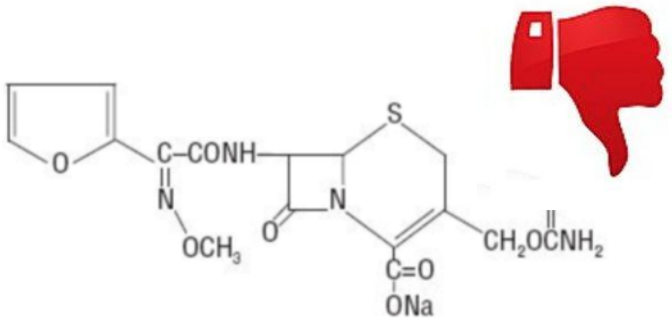


agencia española de medicamentos y productos sanitarios

CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS



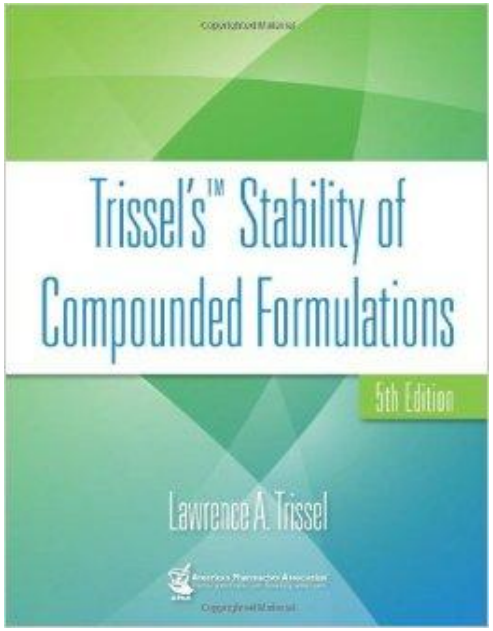
Cefuroxima axetilo oral Comp



Cefuroxima sódica parenteral liofilizado

Revisión bibliográfica :

Bases datos Formularios /revistas/ M.Extranjeros



Procedimientos (PNT)

:STABILIS

PharmInfoTech

PharmInfoTech

Database of Oral Liquid Formulations - eMixt

PharmInfoTech

PharmInfoTech

Database of Oral Liquid Formulations - eMixt

CEFUROXIME

REFERENCES

1. St Claire R.L., Caudill W.L. The stability of cefuroxime axetil in beverages (letter) *Am J Hosp Pharm* 1989; **46**(2): 256.
2. Pramar Y., Das Gupta V., Bethea C., Zerai T. Stability of cefuroxime axetil in suspensions.*J Clin Pharm Ther* 1991; **16**(5): 341-4.

Cefuroxime Axetil 10-mg/mL Oral Liquid

International Journal of Pharmaceutical Compounding

Author(s): Allen Loyd V Jr

Issue: Mar/Apr 2007 -

Trissel's™ Stability of Compounded Formulations

STABILIS

La estabilidad de las preparaciones farmacéuticas : Cefuroxime axetil

?		250 mg Ceftin®	Esencia de naranja >> 40 ml	25°C	?	2	2491
?		125 mg Ceftin®	Esencia de uva >> 40 ml	25°C	?	2	2491
?		125 mg Ceftin®	Esencia de naranja >> 40 ml	25°C	?	2	2491
?		250 mg Ceftin®	Esencia de uva >> 40 ml	25°C	?	2	2491
?		600 mg ®== (Glaxo Welcome)	Jarabe simple pH 6,8 >> 60 ml	5°C		28	2699

Otros suplementos de potasio por vía oral en solución (M. extranjeros)

Potassium Chloride Oral Solution USP (10% Solution)
- is a sugar-free, orange-colored solution.
- Each 15 mL contains potassium chloride 1.5 g (20 mEq of potassium and chloride) with alcohol 5%.

https://www.dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=164720

K-10®(potassium chloride oral solution, 10% USP)
is a clear, colourless liquid with a characteristic lemon taste.
Each tablespoon (15 mL) contains potassium chloride 1.5 g) and the following non-medicinal ingredients: calcium cyclamate, citric acid, glycerin, lemon flavour, orange flavour, purified water and sodium benzoate.
Available in bottles of 500 mL

http://ca.gsk.com/media/591433/k-10.pdf

Zarontin®
Etosuximida

Cápsulas

Jarabe

Industria Argentina

Venta bajo receta

Cada 100 ml de jarabe contiene:

Etosuximida 5 g. Excipientes citrato de sodio dihidratado 250 mg; benzoato de sodio 500 mg; sacarina sódica 150 mg; azúcar 60 g; glicerina 12,50 g; sabor frambuesa 1 g; FD&C rojo Nº 40 (rojo allura) 5 mg; ácido cítrico anhidro 3,50 mg; agua purificada c.s.p. 100 ml.

Evaluación vehículos/excipientes

Vehículos

Conservantes

E. Estabilidad
Físico-química

Saborizantes

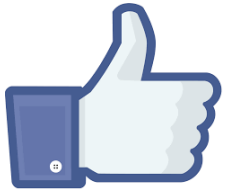
Colorantes
?

"La EMA NO recomienda la incorporación de colorantes a preparados pediátricos"

SUSPENSORES Y VISCOSIZANTES	Dosis máxima	% FOL	pH compatible	Efectos adversos	Precauciones
METILCELULOSA	…	1%	2-11	…	…
HIDROXIPROPILMETIl-CELULOSA	…	1%	3-11	Laxante	…
CARBOXIMETIL-CELULOSA SÓDICA	…	0,1-1%	4-10	Flatulencia y distensión abdominal	Obstrucción intestinal
JARABE SIMPLE	…	<64%	3-8	Caries	Int. Fructosa y diabéticos
GOMA XANTAN	…	0,1-1%	4-11	…	…
SORBITOL	20g/día adultos		..	Flatulencia, distensión abdominal y diarrea osmótica	Intolerancia hereditaria a la fructosa

Vehículos comerciales semielaborados

Palatabilidad
V. Tamponados
Fácil elaboración
Estudios estabilidad



Composición compleja
Elevada osmolaridad
Elevado coste
Monopolio

VEHÍCULOS

USP NF

VEHICULO PARA SOLUCION ORAL NF26

Sacarosa	80 g
Glicerina	5 g
Sorbitol	5 g
Fosfato sódico dibásico	120 mg
Acido cítrico	200 mg
Sorbato potásico	100 mg
Nipagín (metilparaben)	100 mg
Agua purificada c.s.p	100 mL

Período de validez: 6 meses Tª ambiente y protegido de la luz
pH : ajustar entre 4 y 5

VEHICULO PARA SOLUCION ORAL SIN AZUCAR NF26

Goma xantan	50 mg
Glicerina	10 mL
Sorbitol solución	25 mL
Sacarina sódica	100 mg
Acido cítrico monohidrato	1,5 g
Citrato sódico	2 g
Nipagín (metilparaben)	100 mg
Sorbato potásico	100 mg
Agua purificada c.s.p	100 mL

Período de validez: 6 meses Tª ambiente y protegido de la luz
pH : ajustar entre 4 y 5

VEHICULO PARA SUSPENSIÓN ORAL NF26

Celulosa microcristalina	800 mg
Goma xantan	200 mg
Carragenano	150 mg
Carboximetilcelulosa sódica alta viscosidad	25 mg
Acido cítrico	250 mg
Fosfato sódico dibásico	120 mg
Simeticona	0,1 mL
Sorbato potásico	100 mg
Nipagín (metilparaben)	100 mg
Agua purificada c.s.p	100 mL

Período de validez: 6 meses Tª ambiente a y protegido de la luz
pH : ajustar entre 4 y 5

Evaluación composición excipientes

Neonato : ≤ 1 mes

Etanol
Propilenglicol
Alcohol bencílico
Benzoatos
Colorantes
Saborizantes
Edulcorantes
Parabenos

Etanol <4
Propilenglicol <4
Alcohol bencílico <3
Benzoatos <3
Colorantes
Saborizantes < 4-6**

Fenilcetonuria:
- Aspartamo

Diabetes:
- Sacarosa
- Fructosa
- Glucosa

Intolerancia fructosa
- Sacarosa
- Fructosa
- Sorbitol

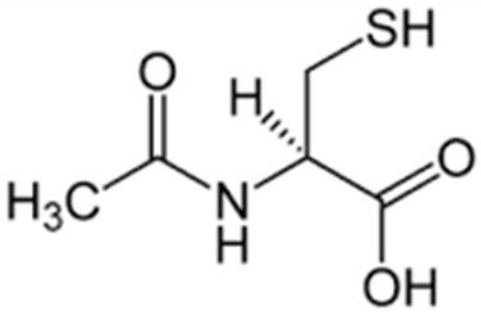
Evaluación composición excipientes

Concentración /
Duración tratamiento

Toxicidad

Período de validez / caducidad

Período de validez



Estabilidad físico-química

Estabilidad microbiológica

Conservación / envasado

Período de validez / caducidad

PLAZOS DE VALIDEZ		
Preparaciones no acuosas (cápsulas, comprimidos, supositorios…)		Hasta el 25% de la caducidad original, máximo 6 meses.
Preparaciones acuosas	Vía oral (soluciones, suspensiones…)	14 días a temperatura entre 2 y 8 ºC
	Vía no oral (cremas, soluciones tópicas…)	La duración del tratamiento, máximo 30 días

(1) En aquellos casos en los que un servicio de farmacia asigne plazos de validez superiores a los establecidos, deberá realizar un control de calidad galénico y de estabilidad y estar convenientemente documentadas. Las preparaciones solo pueden almacenarse a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente si no está contraindicada esa posibilidad.

(2) Las preparaciones de riesgo alto deben someterse a un doble chequeo antes de preparación.

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

FARMACOTECNIA

BOLETÍN INFORMATIVO

Volumen 4. Nº 1 ENERO – ABRIL 2015

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

SUMARIO

- **Período de validez y caducidad de formas farmacéuticas no estériles orales líquidas**
- **Resolución de la AEMPS sobre el plasma autólogo y sus fracciones**
- **Fórmulas magistrales anestésicas de aplicación tópica: gel LAT**
- **Bibliografía fórmulas magistrales**
- **Bibliografía mezclas intravenosas**
- **Otras referencias bibliográficas**

http://www.sefh.es/fichadjuntos/BOLETIN12015.pdf

Tabla II

Plazo de validez / fecha máxima de utilización de preparaciones acuosas orales líquidas para principios activos que se pueden conservar a temperatura ambiente y a Tª 2-8ºC (recomendaciones / consenso GFT SEFH)	
Sin estudios de estabilidad físico-química	a) Máximo 14 días a Tª 2-8ºC envase cerrado. Una vez abierto el envase 8 días Tª 2- 8ºC (sin conservantes) o 14 días a Tª 2-8ºC (con conservantes).
Con estudios de estabilidad físico-química ≥ 30 días y sin conservantes	b) Máximo 30 días Tª 2-8ºC envase cerrado. Una vez abierto 14 días. Tª 2- 8ºC. c) En ambiente controlado: 30 días Tª ambiente o a Tª 2-8ºC en envase cerrado. Una vez abierto 8 días Tª ambiente o 14 días a Tª 2- 8ºC.
Con estudios de estabilidad físico-química >30 días, con conservantes y sin estudios de estabilidad microbiológica	d) La misma caducidad que la fisicoquímica hasta un máximo de 90 días en envase cerrado a Tª 2-8ºC, tras apertura hasta un máximo de 30 días a Tª 2-8ºC. e) En ambiente controlado: La misma caducidad que la fisico-química hasta un máximo de 90 días a Tª ambiente o a Tª 2-8ºC en envase cerrado, tras apertura 30 días a Tª ambiente o a Tª 2-8ºC.
Para fórmulas individualizadas no es necesario realizar control microbiológico ajustándose a los cinco postulados iniciales a) b) c) d) e)	
Para la elaboración de lotes (cantidades para más de 25 pacientes) apartados b) c) d) y e)	f) Cuando validemos el método de preparación de una nueva fórmula, incorporar ensayo de carga microbiana para formas orales de la Farmacopea. Criterios: $<10^3$ UFC/mL de bacterias aerobias, $<10^2$ UFC/mL de hongos, ausencia de E.coli

No se recomienda elaborar ningún lote para el apartado a)

Validación galénica

Asegurar la calidad del producto final durante todo el período de validez, en su acondicionamiento y cumpliendo las indicaciones de conservación.

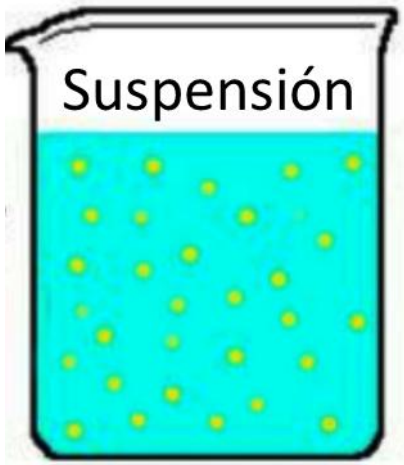
FN: Ensayos de las formulaciones orales líquidas

Forma farmacéutica	Controles
Soluciones	Caracteres organolépticos (FM, FMT y PO). Verificación del peso y/o volumen (FMT y PO). Lotes: • grado de coloración (RFE 2.2.2). • limpidez y grado de opalescencia (RFE 2.2.1). • densidad relativa (RFE 2.2.5). • pH (PN/L/CP/001/00). • control microbiológico (RFE 5.1.4).
Suspensiones	Caracteres organolépticos (FM, FMT y PO). Verificación del peso o volumen (FMT y PO). Lotes: • velocidad de sedimentación. • viscosidad (RFE 2.2.8). • densidad relativa (RFE 2.2.5). • pH (PN/L/CP/001/00). • control microbiológico (RFE 5.1.4).
Jarabes	Caracteres organolépticos (FM, FMT y PO). Verificación del peso (FMT y PO). Lotes: • grado de coloración (RFE 2.2.2). • limpidez y grado de opalescencia (RFE 2.2.1). • densidad relativa (RFE 2.2.5). • control microbiológico (RFE 5.1.4). • pH (PN/L/CP/001/00).

Formulación Magistral en Pediatría. Aspectos Prácticos de la Farmacotecnia en un Servicio de Farmacia. Astellas Pharma SA. 2011
http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/FARMACOTECNIA/AspectosPracticos.pd

Validación galénica

Estudios galénicos según forma farmacéutica



Ausencia de partículas, limpidez

Ausencia de precipitados durante el periodo de validez asignado.

Asegurar redispersabilidad
Homogeneidad de la preparación tras agitación
Ausencia de agregados o precipitados durante período validez

Evaluación caracteres organolépticos
Lotes: pH , control microbiológico

Validación galénica

pH

- El pH de una solución es uno de los factores más importantes que afectan a la estabilidad de una formulación.

- Cada principio activo en solución tiene un rango de pH en el que presenta su máxima estabilidad.

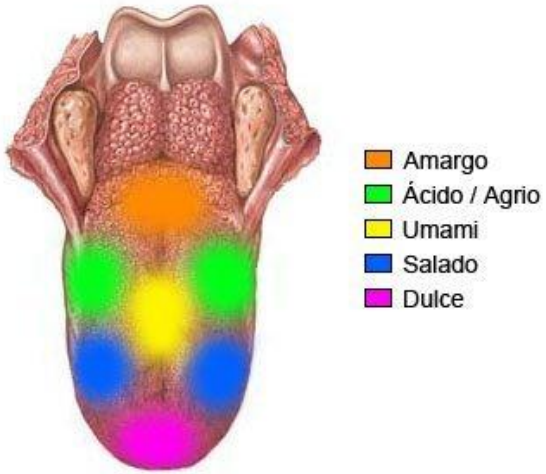
	pH óptimo	pH no recomendable
Ácido fólico	>8	< 8 precipitación
Fenobarbital sódico	> 8,5 - 9	Según concentración < 7,5-8,5 precipitación e hidrólisis
Furosemida	9	< 7 precipitación Hidrolisis en medio ácido
Hidroclorotiazida	3	
Midazolam ClH	3 - 3,6	
Omeprazol	11	< 7,8 degradación
Propranolol	2,8-3,5	

Validación galénica

Caracteres organolépticos

Edulcorantes /saborizantes

Comprometen la adherencia la tratamiento



Validación galénica

Ensayos descritos en la farmacopea

Control microbiológico preparaciones no estériles : capítulos 2.6.12 y 2.6.13

5.1.4. Calidad microbiológica de las preparaciones farmacéuticas y de las sustancias para uso farmacéutico no estériles:

	Recuento de microorganismos aerobios totales (RMAT)	Recuento de levaduras y mohos totales (RLMT)	
Preparaciones acuosas vía oral	10^{2} UFC/g o mL	10^{1} UFC/g o mL	Ausencia de Escherichia coli (1g o 1 mL)

- Evaluar importancia de otros microorganismos recuperados según vía admon. administración, naturaleza del producto , susceptibilidad paciente, patología base.

- USP 34 : prueba de microorganismos específicos : *E. coli*, *Salmonella spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphyloccus aureus*, Clostridios y *Candida albicans.*

Validación galénica

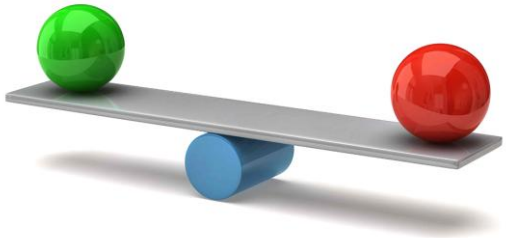
Ensayos descritos en la farmacopea

2.9.27. Uniformidad de masa de las dosis obtenidas de envases multidosis

Se utiliza con las formas farmacéuticas orales (granulados, polvos para uso oral y líquidos) , que se suministran en envases multidosis a los que el fabricante ha provisto de un dispositivo dosificador.

Pesar individualmente 20 dosis tomadas al azar de uno o más envases con el dispositivo dosificador suministrado, y determinar las masas individuales y la masa media.

No más de 2 de las masas individuales se desvían de la masa media en más del 10 % y ninguna se desvía en más del 20 %.



Evaluación composición medicamento desabastecido

Fuente p. activo:

Materia prima/ medicamento comercial

Revisión bibliográfica :

Bases datos Formularios /revistas/ M.Ext.

Evaluación vehículos/excipientes

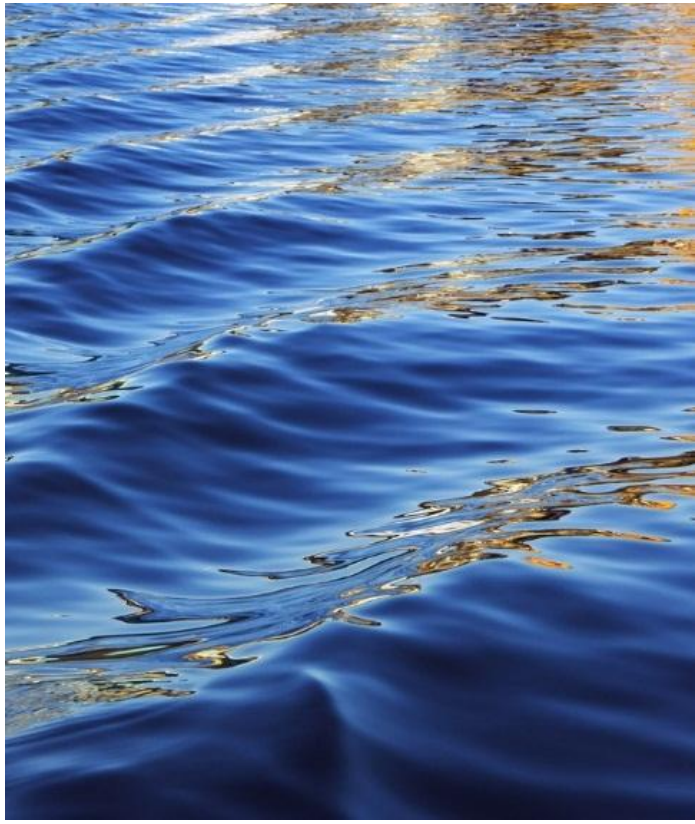
Período de validez / caducidad

Validación galénica

OS GALOS
BANDA DO RIO
amar

F F ORALES LIQUIDAS
Periodo de validez y caducidad

Carmen Gallego Fernández
Symposium Alvarez Colunga



Población pediátrica

Neonatos

Lactantes

Escolares

Adolescentes

Enfermedad aguda o crónica

Tratamiento farmacológico

Preparación de medicamentos como FM para atender al niño hospitalizado y ambulatorio

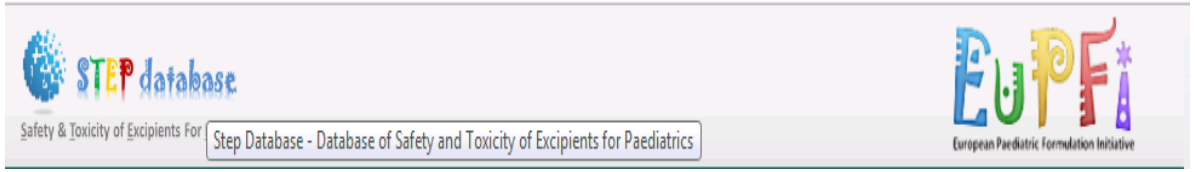
Tratamiento adaptado a las características únicas del paciente pediátrico de tipo fisiológico y de respuesta

Déficit de estudios
No indicación en este grupo de edad
Ausencia de medicamentos apropiados

Miquel Villaronga y Anna Mas Camas. Farmacia Pediatrica Hospitalaria

Fórmula magistral

FM descritas en bibliografía contrastada
FF y concentración
Excipientes seguros



FF líquidas

Mejor ajuste de dosis

Caducidad más corta

Conservación especial

Medicamento eficaz

Fácil de preparar

Aspecto y sabor agradable

Fácil de administrar

Bien tolerado

Formulación magistral

- **Preparaciones extemporáneas**
- **Adaptación a necesidades concretas**
- **Variabilidad de concentración de principios activos**
- **Variabilidad de excipientes**
- **Escasos estudios de estabilidad**

FECHA DE CADUCIDAD

Estudios estabilidad

International Journal of Pharmaceutics 477 (2014) 32–38

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Pharmaceutics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijpharm

Study of quality and stability of ursodeoxycholic acid formulations for oral pediatric administration

A. Santoveña *, E. Sánchez, L. Charola, M. Llabrés, J.B. Fariña

Departamento de Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de La Laguna, 38200 La Laguna, Tenerife, Spain

ARTICLE INFO

Article history:
Received 8 September 2014
Received in revised form 2 October 2014

ABSTRACT

This paper describes a rational method of characterizing the biopharmaceutical stability of two oral suspensions of ursodeoxycholic acid (UDCA) used in pediatrics. Because there is no commercial presentation of UDCA that can administer appropriate doses for infants and children, an active ry low solubility and low dose in the nts were studied, avoiding the use edicines Agency (EMA). Adherence mulations with appropriately sized wing the dose after stirring. Dose d using the criteria of the European ition of every mass determined was uniformity of UDCA in suspensions, s for 30 and 60 days. This method ights in the vessel at requiring the pres Storage of UDCA su

14 Elsevier B.V. All

FORMULACIÓN MAGISTRAL

Estudio de estabilidad fisico-química y microbiológica de dos nuevas formulaciones de clorhidrato de clonidina para uso pediátrico

Vicente Merino Bohórquez y Álvaro Pascual Hernández.
Servicio de Farmacia del H.U. Virgen de Macarena

Trabajo ganador del accésit del V Premio a la Innovación en Formulación Magistral de Acofarma.

54

Long-term stability of extemporaneously prepared captopril oral liquids in glass bottles

JØRGEN BRUSTUGUN, YVONNE ELISABETH LAO, CHARLOTTE FAGERNÆS, JORUNN BRÆNDEN, AND SOLVEIG KRISTENSEN

Captopril, an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, is used for the treatment of several conditions, such as hypertension and heart failure.[1] Though most frequently used in the management of circulatory conditions in adults, it may also be used to treat such conditions in infants and children.[2,3] When used for long-term treatment in adults, the drug is normally administered as tablets. However, this dosage form is not suitable for infants and small children, and hospital pharmacies

Purpose. The long-term stability of captopril in extemporaneously prepared oral liquids was studied.
Methods. Captopril solutions of 1 and 5 mg/mL were prepared in sterile water for irrigation with sorbitol, disodium edetate, and sodium benzoate. The samples were stored in 100-mL amber glass bottles with a headspace of air at 22 °C for 12 months. The captopril concentration was determined by high-performance liquid chromatography at 0, 3, 6, 9, and 12 months. The pH of the solutions was also measured, and the physical appearance was recorded. The stability of the 1-mg/mL captopril prepara-
period, the captopril concentration in the oral liquids exceeded 90% of the initial concentration. The lowest concentration (98.5%) was detected in the 5-mg/mL preparation after 3 months of storage. The 1-mg/mL preparation was stable during 1 month of simulated use, both at the start and the end of the 12-month study period. No microbiological growth was observed in any of the samples tested.
Conclusion. Extemporaneously prepared oral liquid formulations of captopril 1 and 5 mg/mL were chemically stable when stored in glass bottles at room temperature for 12 months when stabilized with 0.1 mg/

Pharmaceutical Development and Technology

http://informahealthcare.com/phd
ISSN: 1083-7450 (print), 1097-9867 (electronic)

Pharm Dev Technol, 2015; 20(3): 271–278
© 2015 Informa Healthcare USA, Inc. DOI: 10.3109/10837450.2013.860552

informa healthcare

RESEARCH ARTICLE

Physicochemical stability of captopril and enalapril extemporaneous formulations for pediatric patients

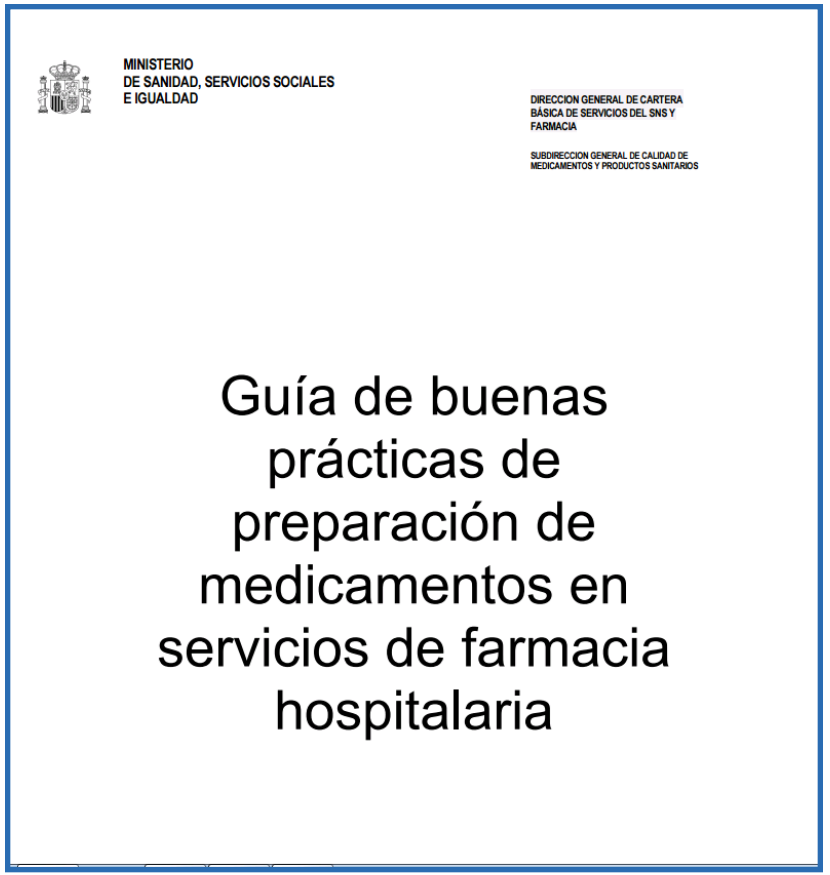
Marta Casas, José Álvarez, and María Jesús Lucero

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, Seville, Spain

Nuestro día a día

- **Pocos estudios de estabilidad**
- **Asumir periodo de validez significa reproducción exacta de la FM**
- **Necesidad de establecer períodos de validez teóricos que tengan en cuenta el nivel de riesgo de la preparación**

Guía de Buenas prácticas de Preparación de Medicamentos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria



http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf

En ausencia de datos de estabilidad, la GBPP establecen…

Plazo de validez: periodo durante el cual la preparación puede ser administrada o utilizada en un paciente. En la etiqueta de las preparaciones puede consignarse la fecha máxima de utilización calculada a partir del plazo de validez.

PLAZOS DE VALIDEZ		
Preparaciones no acuosas (cápsulas, comprimidos, supositorios…)		Hasta el 25% de la caducidad original, máximo 6 meses.
Preparaciones acuosas	Vía oral (soluciones, suspensiones…)	14 días a temperatura entre 2 y 8 ºC
	Vía no oral (cremas, soluciones tópicas…)	La duración del tratamiento, máximo 30 días

(1) En aquellos casos en los que un servicio de farmacia asigne plazos de validez superiores a los establecidos, deberá realizar un control de calidad galénico y de estabilidad y estar convenientemente documentadas. Las preparaciones solo pueden almacenarse a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente si no está contraindicada esa posibilidad.

(2) Las preparaciones de riesgo alto deben someterse a un doble chequeo antes de preparación.

Nueva preparación (GBPP)

Evaluación de riesgos

- **Guía de elaboración o PNT**
- **Decisión tras aplicar la matriz de riesgo de preparaciones no estériles: Anexo 3 GBPP**

Riesgo alto
Riesgo medio
Riesgo bajo

Nueva preparación (GBPP)

Matriz de riesgo. Criterios de decisión

- **Proceso de preparación**
- **Vía de administración**
- **Perfil de seguridad del medicamento**
- **Cantidad de unidades preparadas**
- **Distribución de la preparación**
- **Vulnerabilidad del preparado (estabilidad, conservación, acondicionamiento)**

Matriz de riesgo PNE. Proceso de preparación

C

- Redispersión o dilución de medicamentos sólidos para su dosificación parcial o multidosis
- Que requieran dispositivos u operaciones especiales durante su preparación o administración
- Que requieran cálculos complejos con conversión de unidades para cálculo de dosis y concentración
- Reconstitución o dilución de líquidos extemporáneos o multidosis utilizando diferentes diluyentes o volúmenes no indicados en FT/prospecto o en bibliografía
- Mezclas de más de 2 medicamentos en solución, suspensión o emulsión sin datos de estabilida

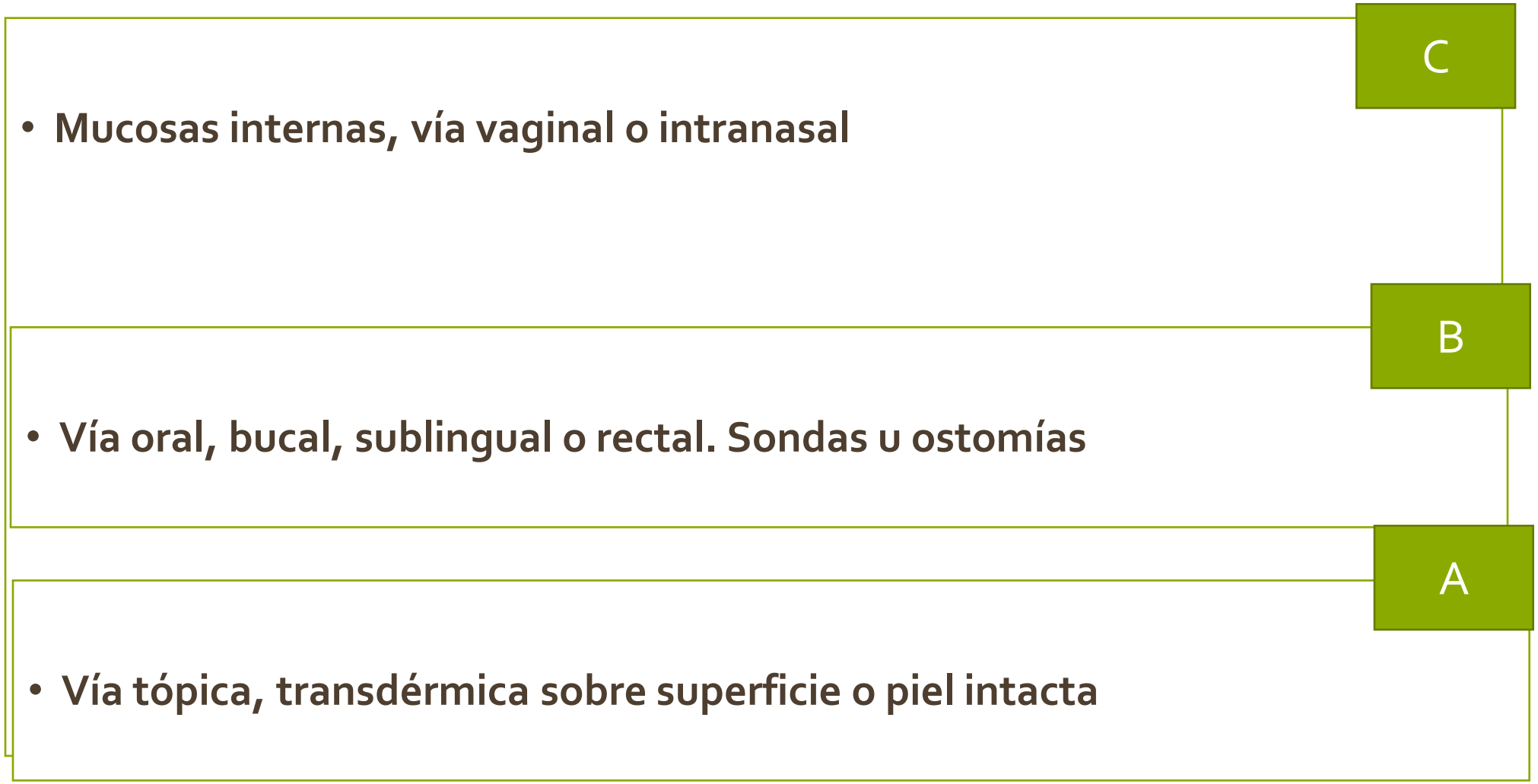
B

- Redispersión o dilución de medicamentos sólidos para admon extemporánea en forma líquida no indicado en FT/prospecto siempre que se administre todo el contenido.
- Que requieran cálculos sencillos
- Preparación que dure entre 5 y 20 minutos

A

- Reconstitución y dilución sencilla de líquidos extemporáneos o multidosis siguiendo FT/prospecto con dispositivos o indicaciones de volumen fijo de reconstitución (vasos, frascos, jer orales..)y concentración conocida
- Que no requieran cálculos
- Preparación que dure menos de 5 minutos

Matriz de riesgo PNE. Vía de administración



Matriz de riesgo PNE. Perfil de seguridad

- **Potencialmente letales en caso de sobredosis**
- **Vesicantes, irritantes, corrosivos, con potencial mutagénico, carcinogénico o infeccioso**

C

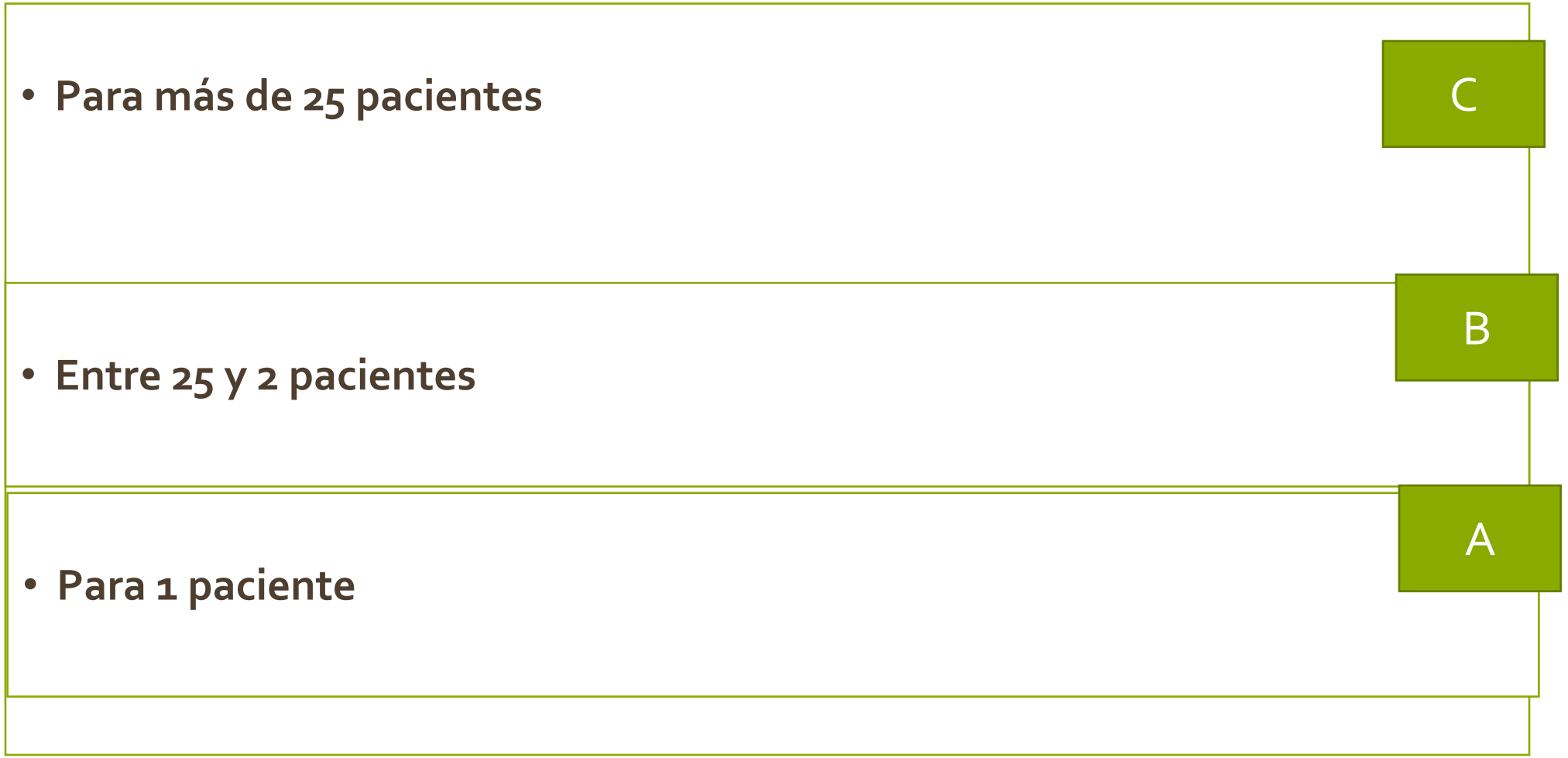
- **Estrecho margen terapéutico**
- **Alta incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración**
- **Medicamentos de ensayo clínico o de especial control médico (opiáceos)**

B

- **Demás (sin potencial tóxico,amplio margen terapéutico y baja incidencia de reracciones adversas relacionadas con la administración)**

A

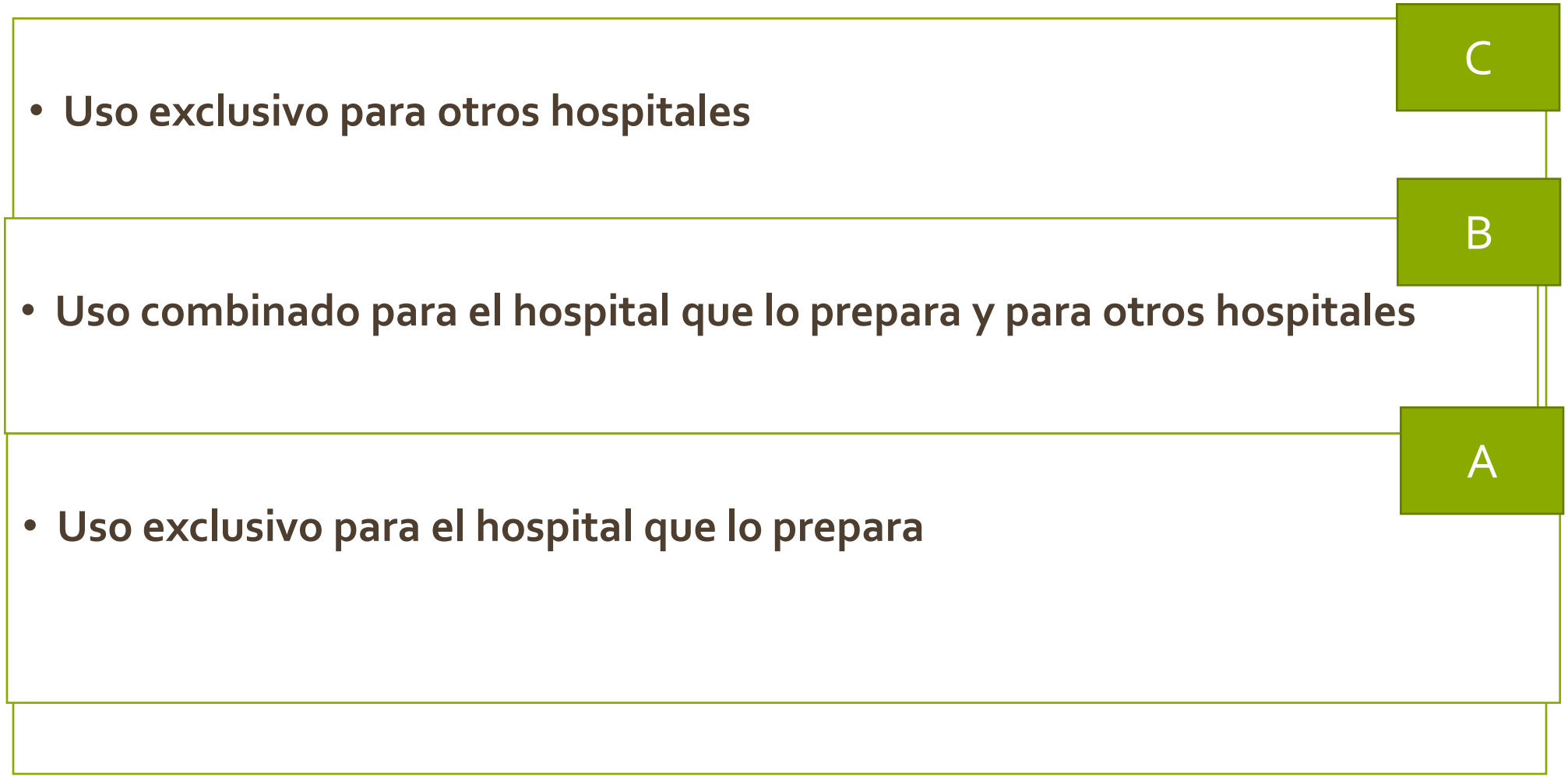
Matriz de riesgo PNE. Unidades preparadas



Matriz de riesgo PNE. Vulnerabilidad

Sustancias de alto riesgo de contaminación microbiológica que requieren manipulación en ambiente controlado o multidosis Formas farmacéuticas complejas de liberación modificada	D
Medicamentos con alto riesgo de inestabilidad FQ, higroscópicos, riesgo de oxidación, riesgo de precipitado, agregación, degradación pH dependiente, solubilización dificultosa o lenta, coloraciones, separación de fases. Sistemas inestables, emulsiones y suspensiones a partir de sólidos que requieren validación galénica para poblaciones vulnerables Preparaciones cuya información de estabilidad no está disponible	C
Preparados de bajo riesgo de contaminación para uso multidosis Información de estabilidad y conservación publicada en estudios validados, FT o prospecto Preparados sensibles a la luz o temperatura	B
Preparaciones de bajo riesgo de contaminación, para uso inmediato con estabilidad conocida o uso total	A

Matriz de riesgo PNE. Distribución de la preparación



NIVEL DE RIESGO Y REQUISITOS ASOCIADOS		
Nivel de riesgo	**Requisitos de preparación**	**Otros requisitos [1]**
Si el conjunto de letras contiene al menos una D, la preparación se considera una **"preparación de riesgo alto** [2]	Servicio de farmacia. Preparación en la zona de preparación de no estériles en sala blanca (ambiente controlado)	• Validación galénica obligatoria. • Plazo de validez según cuadro inferior o según estudios que superen los establecidos en las recomendaciones
Si el conjunto de letras contiene al menos una C o tres o más B (y no contiene ninguna D), se considera una **"preparación de riesgo medio"**.	Servicio de farmacia. Preparación en la zona de preparación de no estériles en sala blanca (ambiente controlado)	• Validación galénica obligatoria. • Plazo de validez según cuadro inferior o según estudios que superen los establecidos en las recomendaciones.
	Servicio de farmacia. Preparación en zona de preparación de no estériles sin sala blanca	• Validación galénica obligatoria. • Plazo de validez según cuadro inferior.
Si el conjunto de letras contiene menos de tres B (ninguna C ni D) se considera una **"preparación de riesgo bajo"**.	Servicio de farmacia. Preparación en la zona de preparación de no estériles en sala blanca (ambiente controlado)	• Validación galénica recomendable. • Preparaciones multidosis a partir de medicamentos comercializados siguiendo instrucciones de ficha técnica, prospecto o publicaciones relevantes. • Plazo de validez según cuadro inferior o según estudios publicados o propios que superen los establecidos en las recomendaciones
	Servicio de farmacia. zona de preparación de no estériles sin sala blanca	• Validación galénica recomendable. • Preparaciones multidosis a partir de medicamentos comercializados siguiendo instrucciones de ficha técnica, prospecto o publicaciones relevantes. • Plazo de validez según cuadro inferior.
	Unidad de enfermería en planta, sin ambiente controlado	• Iniciar la administración en las 12-24 horas desde preparación. • Plazo de validez en preparados multidosis según ficha técnica/prospecto. • Plazo de validez en redispersiones de sólidos orales para uso inmediato: 12-24 horas.

Validación galénica

Realización de estudios de estabilidad de la FF de la preparación final y de los productos intermedios en base a los ensayos descritos en la farmacopea

Asegurar la calidad del producto final durante todo su período de validez, en su acondicionamiento y su conservación

Anexo 4 GBPP "*Recomendaciones específicas para preparaciones no estériles*"

Validación galénica según FF (Anexo 4 GBPP)

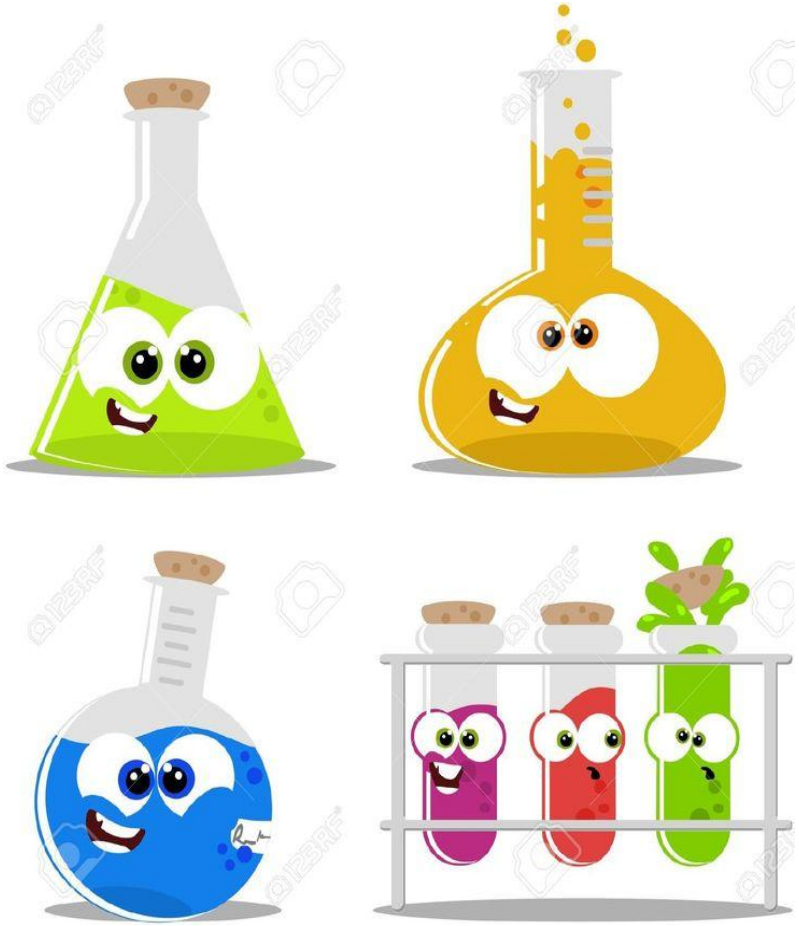
Recomendaciones generales:

- Preparación en Farmacia (zona controlada o no) o Unidad de Enfermería
- Vestimenta, Higiene
- Sistemas de lavado, equipos, utensilios
- Protección adecuada en caso de bio-peligrosos

Equipo y material de acondicionamiento:

- Diseñados de material adecuado que no afecte la calidad de producto
- Limpieza y desinfección fácil
- Balanzas y medidas volumétricas adecuadas, calibradas
- Envases que aseguren cierre, luz, humedad, sellado de primera apertura

Validación galénica según forma farmacéutica



SOLUCIONES

Asegurar ausencia de partículas, limpidez y ausencia de precipitados durante el período de validez asignado

Si se utilizan medicamentos inyectables, asegurar adecuación de vía de administración (pH, osmolaridad) y ausencia de sustancias o excipientes que puedan ser peligrosos para el paciente (especialmente en pediátrico)

Validación galénica según forma farmacéutica

SUSPENSIONES

A partir de medicamentos sólidos, por su inestabilidad, validar su estabilidad galénica para asegurar su REDISPERSABILIDAD, HOMOGENEIDAD de la preparación tras la agitación, ausencia de agregados y/o precipitados durante el período de validez

Reflexiones a tener en cuenta

- Asignar plazos validez superiores a los establecidos por GBPP deben justificarse con estudios de estabilidad
- En preparaciones de alto riesgo de contaminación, según matriz, sólo puede asignarse periodos validez superiores si la preparación de ha hecho en zonas de ambiente controlado
- La FF orales líquidas son las más vulnerables debido a la población de destino (neonatos y lactantes)
- Soluciones y suspensiones acuosas son inestables FQ y vulnerables a la contaminación microbiológica, al ser no estériles no incluyen estudios de estabilidad microbiológica
- CONSERVANTE: Pueden alterar estabilidad FQ pero alargar período de validez

Grupo de Farmacotecnia SEFH

Consenso sobre periodos de validez

- Objetivos:
  - Unificar criterios
  - Seguridad del paciente
- Puntos claves:
  - Vulnerabilidad desde el punto de vista microbiológico
  - Presencia o ausencia de conservantes

http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

FARMACOTECNIA

BOLETÍN INFORMATIVO

Volumen 4. Nº 1 ENERO – ABRIL 2015

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

SUMARIO

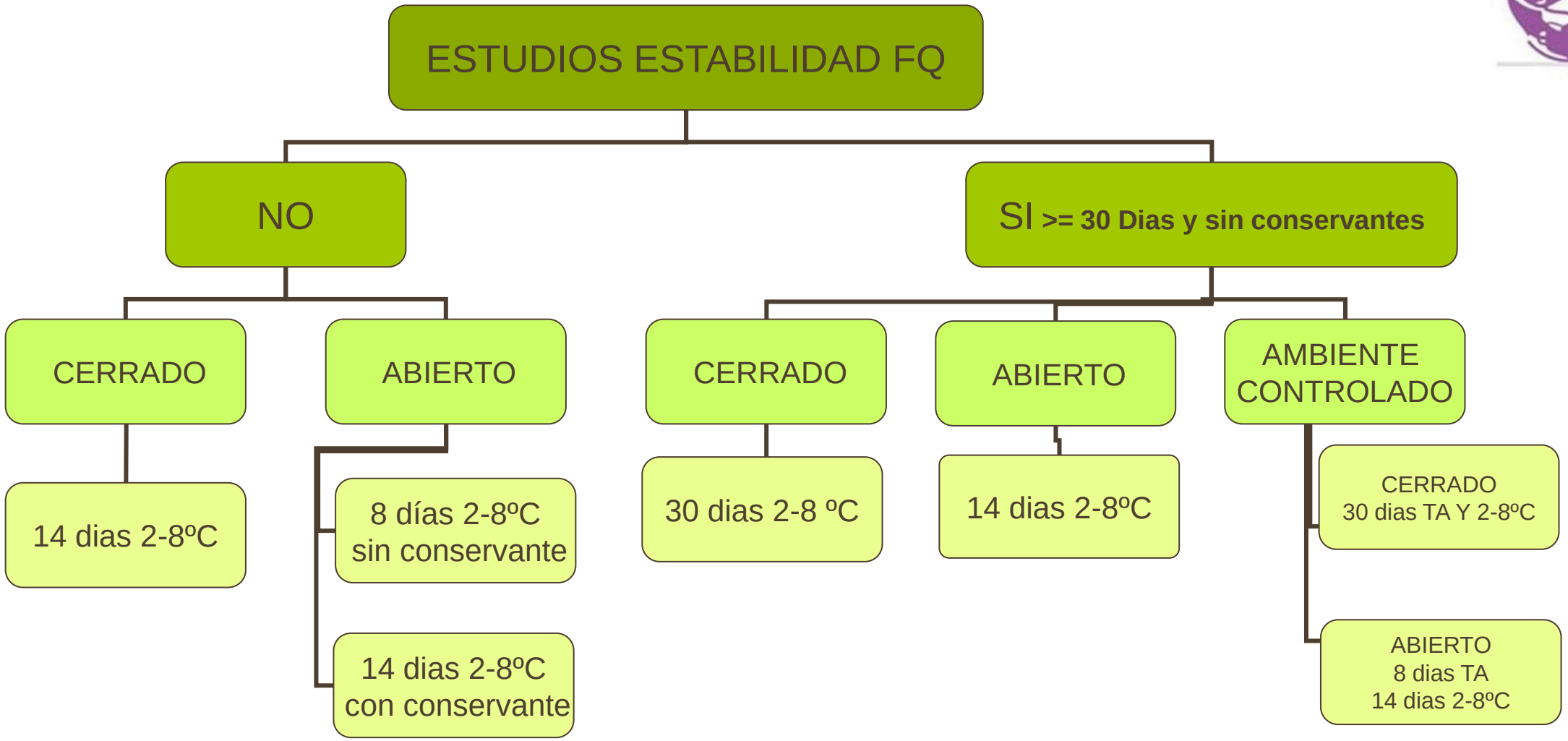
- Período de validez y caducidad de formas farmacéuticas no estériles orales líquidas
- Resolución de la AEMPS sobre el plasma autólogo y sus fracciones
- Fórmulas magistrales anestésicas de aplicación tópica: gel LAT
- Bibliografía fórmulas magistrales
- Bibliografía mezclas intravenosas
- Otras referencias bibliográficas

PERÍODO DE VALIDEZ Y CADUCIDAD DE FORMAS FARMACÉUTICAS NO ESTÉRILES ORALES LÍQUIDAS

última alternativa para tratar a determinados grupos de población como los pacientes pediátricos.

En estos casos, y cuando no podamos reproducir formulaciones

Preparaciones acuosas líquidas OR con principios activos que se conservan a TA o 2-8 º C (Tabla II)



Preparaciones acuosas líquidas OR con principios activos que se conservan a TA o 2-8 º C

Preparaciones acuosas líquidas OR con principios activos que se conservan a TA o 2-8 º C

Sin estudios estabilidad FQ

Con estudios estabilidad FQ >=30 días

sin conservantes

Con estudios estabilidad FQ >30 días con conservantes y sin estudios estabilidad microbiológica

F Individualizadas no es necesario realizar control microbiológico si nos ajustamos a las recomendaciones anteriores

Si lotes: la validación precisará ensayo de carga microbiana para formas OR de Farmacopea

Preparaciones acuosas líquidas OR con principios activos que se conservan a TA (no >25ºC) (Tabla III)

Preparaciones acuosas líquidas OR con principios activos que se conservan a TA (no >25ºC)

Con estudios estabilidad FQ >=30 días sin conservantes

Con estudios estabilidad FQ >30 días con conservantes

sin estudios estabilidad microbiológica

F Individualizadas no es necesario realizar control microbiológico si nos ajustamos a lo anterior

Si lotes con estudios estabilidad FQ > 30 dias, con conservantes y sin estudios estabilidad microbiológica la validación precisará ensayo de carga microbiana Farmacopea

Grupo de Farmacotecnia SEFH . Recomendaciones

Envasado y acondicionamiento

Lavado con agua purificada

Vestimenta adecuada

Higiene de manos

Envases con obturador para jeringa oral

Grupo de Farmacotecnia SEFH . Recomendaciones

Información general

Los envases no deben permanecer abiertos más de 8-14 días sin conservantes o 30 días con conservantes

Ajustar la cantidad elaborada a las recomendaciones de los períodos de validez

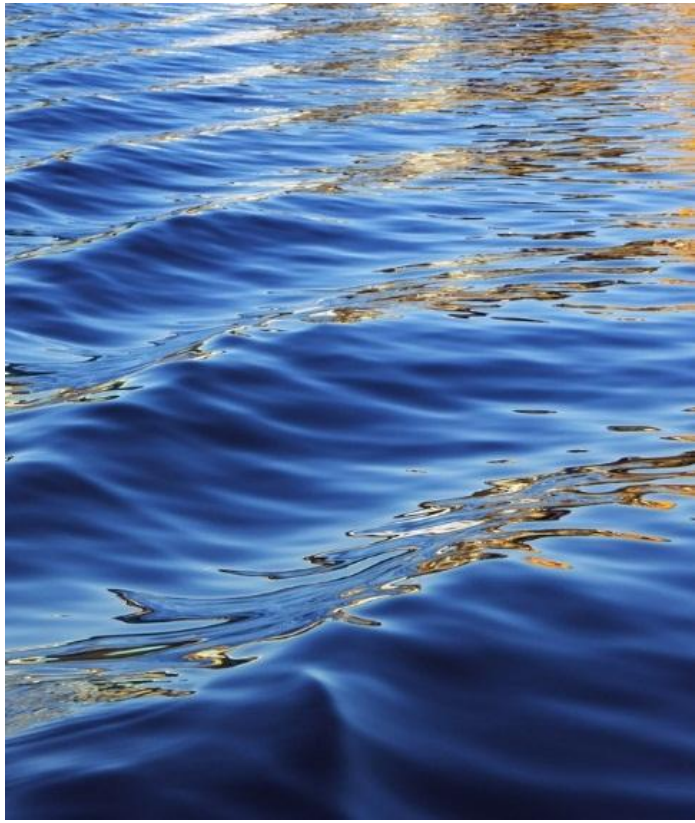
En caso de urgencia, dispensar en unidades monodosis que contengan la cantidad individualizada para el paciente

En la información al paciente, incluir normas de higiene para la correcta manipulación del envase y períodos de validez una vez abiertos

Muchas gracias

carmen.gallego.sspa@juntadeandalucia.es

@carmengallego7



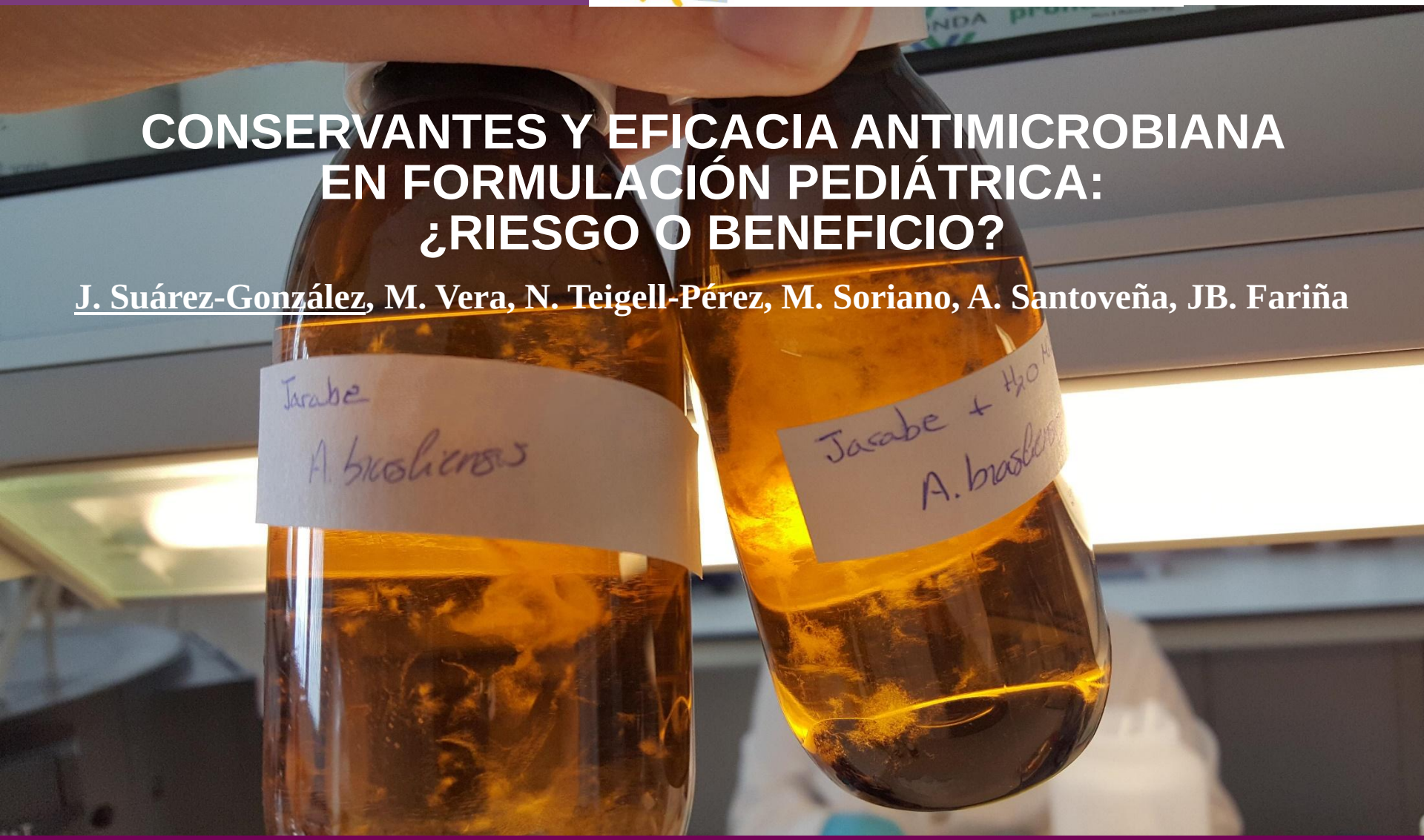
Universidad de La Laguna

Instituto Universitario de Enfermedades Tropicales y Salud Pública de Canarias
Universidad de La Laguna

Programa Doctorado Ciencias de la Salud

CONSERVANTES Y EFICACIA ANTIMICROBIANA EN FORMULACIÓN PEDIÁTRICA: ¿RIESGO O BENEFICIO?

J. Suárez-González, M. Vera, N. Teigell-Pérez, M. Soriano, A. Santoveña, JB. Fariña



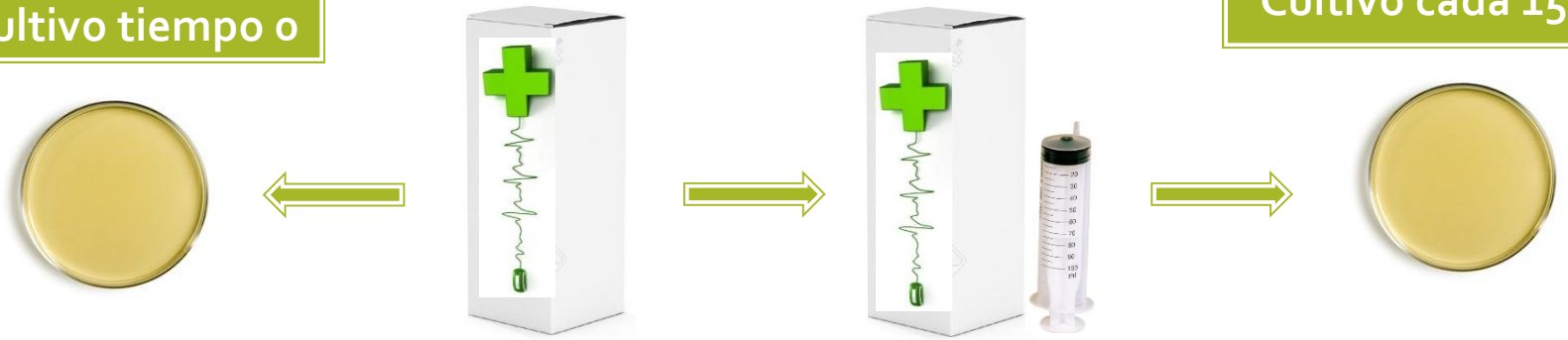
IX Symposium Unificación de Criterios en Formulación Pediátrica
Sevilla, 21 de abril de 2017

2.6.12. Control microbiológico de productos no estériles: ensayos de recuento microbiano

- Flecainida (20 mg/ml)
- Dexametasona (1 mg/ml)

"Estos ensayos están concebidos en primer lugar para determinar si una sustancia o preparación satisface una especificación establecida de calidad microbiológica."

Cultivo tiempo 0

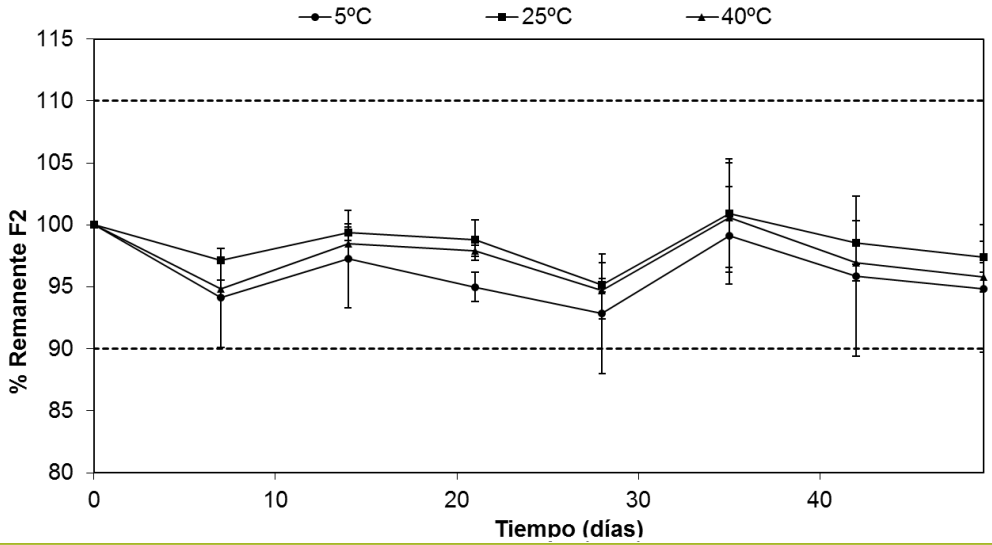


Cultivo cada 15 días

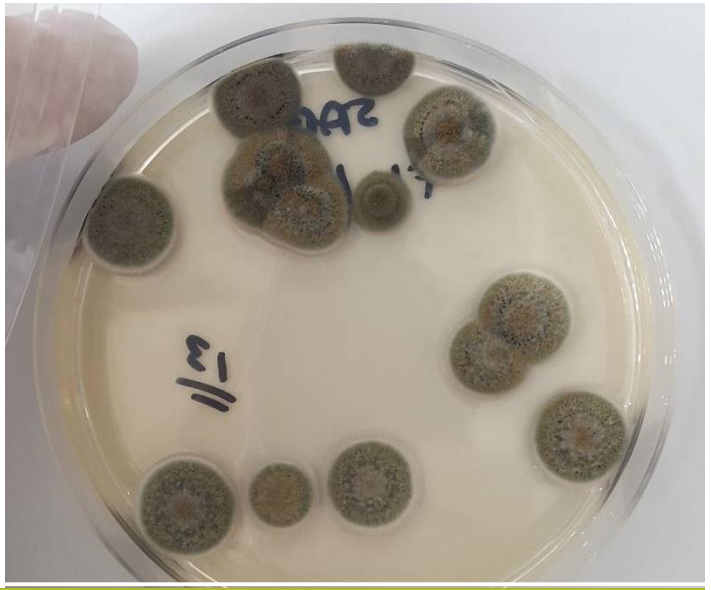
Simular condiciones de uso

RMAT (UFC/ml)	RLMT (UFC/ml)	Ausencia
10^3	10^2	E.coli

	Periodo de validez teniendo en cuenta:	
Formulación	Estabilidad Química (días)	Estabilidad Microbiológica (días)
Flecainida 20 mg/ml	60	30
Dexametasona 1 mg/ml	60	15

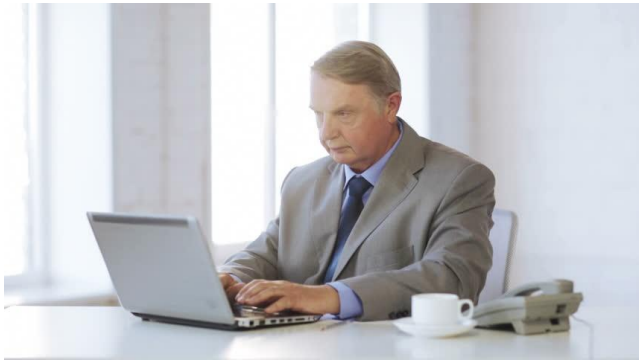


Ensayo de estabilidad química de la formulación de Dexametasona



Cladosporium spp.

¿Qué excipiente con acción conservante es el más seguro y eficaz?



Preservatives	# of formulations (%)
Methylparaben	33 (45,2%)
Propylparaben	26 (35,6%)
Sodium benzoate	24 (32,8%)
Sodium metabisulfite	8 (11%)
Benzoic acid	4 (5,4%)
Hydroxyparabenzoate	4 (5,4%)
Potassium sorbate	2 (2,7%)
hydroxyparabenzoic acid	1 (1,3%)
Does not have preservatives**	2 (2,7%)

** Complex B polyvitamins in drops and acethylcystein in granules.

Balbani et al. (2016)

Conservante	Efectos secundarios	Cantidad ingerida considerada segura (mg/kg/día)	Concentración de uso habitual (%)
Metabisulfato sódico	-Anafilaxia (25 – 100 mg/día) -Irritación gástrica -Trastornos gastrointestinales -Depresión sistema nervioso central	3,5	0,01 - 0,1
Ácido Sórbico	-Hipersensibilidad	25	0,05 – 0,2
Sorbato Potásico			0,1 – 0,2
Ácido Benzóico	-Hipersensibilidad	5	0,01 – 0,15
Benzoato Sódico			0,03 – 0,08
Metilparabeno	-Hiperbilirrubinemia -Disruptores endocrinos (1000 mg/kg/día) -Infertilidad masculina (1000 mg/kg/día) -Problemas de acumulación en individuos sensibles	10	0,015 – 0,2
Propilparabeno			0,01 – 0,02

FN/2003/EX/025

SOLUCIÓN CONCENTRADA DE HIDROXIBENZOATOS

3.1 Fórmula patrón (100 g)

Parahidroxibenzoato de metilo	8 g
Parahidroxibenzoato de propilo	2 g
Propilenglicol	c.s.p. 100 g

FN/2003/EX/001

AGUA CONSERVANTE

3.1 Fórmula patrón (100 ml)

Solución concentrada de hidroxibenzoatos	1 g
Agua purificada	c.s.p. 100 ml

Excipiente	Efectos secundarios	Cantidad ingerida considerada segura (mg/kg/día)	Concentración de uso habitual (%)	Concentración en Formulario Nacional (%)	Niño 10 kg (5 ml), 3 veces al día (mg/día)
Metilparabeno	-Hiperbilirrubinemia -Disruptores endocrinos (1000 mg/kg/día) -Infertilidad masculina (1000 mg/kg/día) -Problemas de acumulación en individuos sensibles	10	0,015 – 0,2	0,08	12
Propilparabeno			0,01 – 0,02	0,02	3
Propilenglicol	-Depresión Sistema Nervioso Central (200 mg/kg, niño) -Disfunción Renal y Hepática (1400 mg/kg/día, neonatos) -Bradicardia (166 mg/kg/día, neonatos)	126	15 – 30	0,9	135

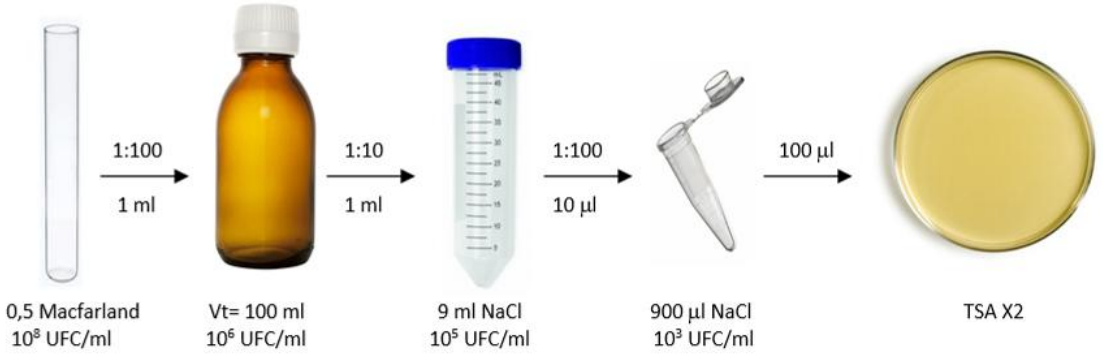
5.1.3. Eficacia de la conservación antimicrobiana.

Durante la fase de desarrollo de una preparación farmacéutica, debe demostrarse que la actividad antimicrobiana de la preparación como tal o, si fuera necesario, con la adición de un conservante o conservantes adecuados, proporciona una protección adecuada (…). El ensayo no es adecuado para controles habituales

Vehículo	Metilparabeno (%, p/v)	Propilparabeno (%, p/v)	Propilenglicol (%, v/v)
Agua Conservante	0,08	0,02	0,9
Agua Conservante sin Propilenglicol	0,08	0,02	-
Agua Conservante diluída sin Propilenglicol	0,015	0,01	-

Nº	Vehículo	Metilparabeno (%, p/v)	Propilparabeno (%, p/v)	Propilenglicol (%, v/v)
1	Jarabe Simple	-	-	-
2	Jarabe Simple y Agua Purificada (50:50 v/v)	-	-	-
3	Jarabe Simple y Agua Conservante (50:50 v/v)	0,04	0,01	0,45
4	Jarabe Simple y Agua Conservante sin Propilenglicol (50:50 v/v)	0,04	0,01	-
5	Jarabe Simple y Agua Conservante diluída sin Propilenglicol (50:50 v/v)	0,0075	0,005	-

Microorganismos de ensayo
Pseudomanas aeruginosa
Staphylococcus aureus
Candida albicans
Aspergillus brasiliensis
Escherichia coli
Zygosaccharomyces rouxii

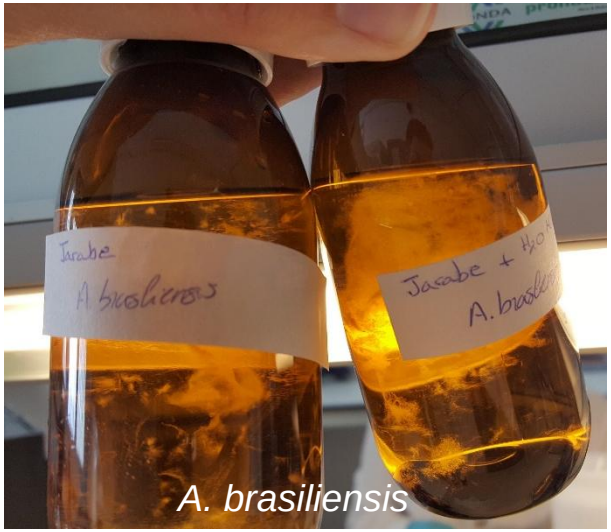


	Reducción logarítmica			
Tiempo (días)	14		28	
	RFE	USP	RFE	USP
Bacterias	3	1	NI	NI
Hongos	1	NI	NI	NI

NI: Sin aumento del número de microorganismos

	S. aureus		*P. aeruginosa*		*C. albicans*		*A. brasiliensis*		*E. coli*		*Z. rouxii*	
Nº	14 d	28 d	14 d	28 d	14 d	28 d	14 d	28 d	14 d	28 d	14 d	28 d
1	6	NI	5	NI	4	NI	3	-1	5	NI	4	NI
2	0,2	-0,3	-1,1	0,3	-1,3	0,2	-0,6	-0,6	0,65	IC	-2,11	IC
3	6	NI	5	NI	2	NI	2	NI	5	NI	4	NI
4	6	NI	5	NI	4	NI	2	NI	5	NI	4	NI
5	6	NI	6	NI	4	NI	1	1	-0,95	2	4	0

Penicilium spp.



A. brasiliensis

Nº	Vehículo	Resultado
1	Jarabe Simple	Satisface hasta los 15 días (FN)
2	Jarabe Simple y Agua Purificada (50:50 v/v)	No satisface el ensayo
3	Jarabe Simple y Agua Conservante (50:50 v/v)	Cumple el ensayo
4	Jarabe Simple y Agua Conservante sin Propilenglicol (50:50 v/v)	Cumple el ensayo
5	Jarabe Simple y Agua Conservante diluída sin Propilenglicol (50:50 v/v)	Cumple el ensayo salvo para aquellos microorganismos sugeridos

Conclusiones:

- Incentivar la publicación de casos clínicos y estudios relacionados con la toxicidad y la farmacocinética de excipientes en pediatría.

- Optimización del Agua conservante para su uso en pediatría mediante el mantenimiento de las concentraciones de parabenos y eliminación del Propilenglicol.

Agradecimiento:

El presente estudio fue financiado por la Fundación CajaCanarias: proyecto de investigación 2015BIO27 y contrato (2016_28).

¡Muchas gracias por su atención!

225 ANIVERSARIO 1792 - 2017

INSTITUTO UNIVERSITARIO DE ENFERMEDADES TROPICALES Y SALUD PÚBLICA DE CANARIAS

Universidad de La Laguna

ULL | Universidad de La Laguna

Estudios de estabilidad de formulaciones de Carbamazepina.

I. González-García, J. Suárez-González, M. Soriano, A. Santoveña, JB Fariña

UDI de Tecnología Farmacéutica,

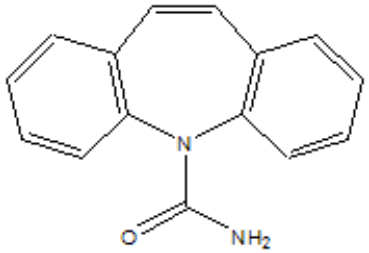
Instituto Universitario de Enfermedades Tropicales y Salud Pública de Canarias,

Universidad de La Laguna

Ana Santoveña Estévez

IX Symposium Unificación de Criterios
en Formulación pediátrica
Sevilla, 21 de abril de 2017

Carbamazepina



Compound: Carbamazepine						
CAS:			298-46-4			
Category:			**Central Nervous System Agents**			
Subcategory:			**Anticonvulsants**			
Formula:			C15 H12 N2 O			
Molecular Weight:			236.269			
SMILES:			NC(=O)N1C2=CC=CC=C2C=CC2=CC=CC=C12>			
Lowest Solubility (mg/ml):			**0.01**			
Human Permeability (x 10^4 cm/s):			**4.3**	Measured HIGH Permeability		
logP:	**2.45**					
Country List:	Minimum Dose (mg)	Maximum Dose (mg)	Do (min)**	Do (max)**	Solubility	BCS Class (Human)
WHO	100.0	200.0	40.0	80.0	**LOW**	**Class II**
SP	200.0	400.0	80.0	160.0	**LOW**	**Class II**
UK	100.0	400.0	40.0	160.0	**LOW**	**Class II**

Tabla.- BCS Database Search
http://www.tsrlinc.net/results.cfm

Es uno de los APIs más importantes de la ingeniería de cristales. Se transforma rápidamente en la forma dihidratada (menos soluble que la forma anhidra) en sistemas acuosos.

Solubilidad. No ionizable, solubilidad es independiente del pH. Muy poco soluble en agua, parcialmente soluble en etanol 96% (Acofarma).

Indicaciones. Antiepiléptico empleado por vía oral en crisis tonico-clónicas generalizadas y en las parciales simples y complejas. También en neuralgia del trigémino, síndorme de abstinencia del alcohol y manía y profilaxis de la enfermedad maníaco-depresiva (Acofarma y AEMPS).

Principal mecanismo de acción. Prevención de descargas repetitivas de los potenciales de acción dependientes del sodio en las neuronas despolarizadas por medio del bloqueo de los canales de sodio uso- y voltaje-dependientes (AEMPS).

Absorción. A partir de comprimidos, es lenta y compleja. Cmáx. Tras X_0 de 400 mg es de 4,5 µg/mL. La ingestión de alimentos no influye significativamente en la biodisponibilidad oral (AEMPS). La ingestión conjunta de alimentos, aumenta la biodisponibilidad y reduce la irritación (DrugBank).

Datos FC/FD. Debido a un aumento en la eliminación, los niños pueden requerir dosis mayores (mg/kg) que los adultos. Mala correlación entre Cp y X_0 en niños.

Dosis. Adultos; 100-200 mg 1 ó 2 veces/día.

Niños; Dosis iniciales: < 4 años: 20-60 mg/día, aumentándola de 20-60 mg cada 2 días

> 4 años: 100 mg/día, aumentándola en 100 mg a intervalos semanales

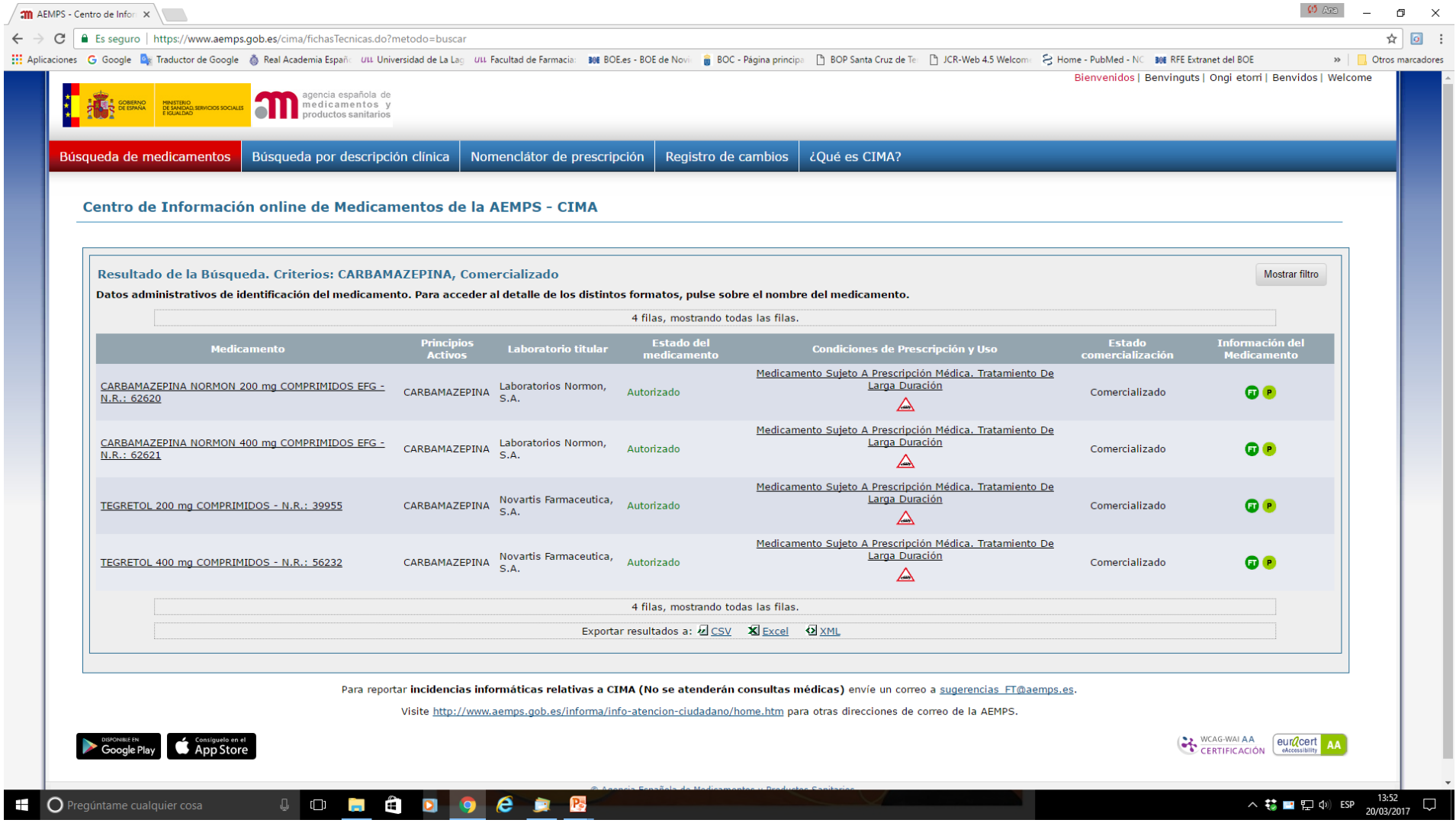
Dosis mantenimiento: < 1 año: 100-200 mg/día

1-5 años: 200-400 mg/día

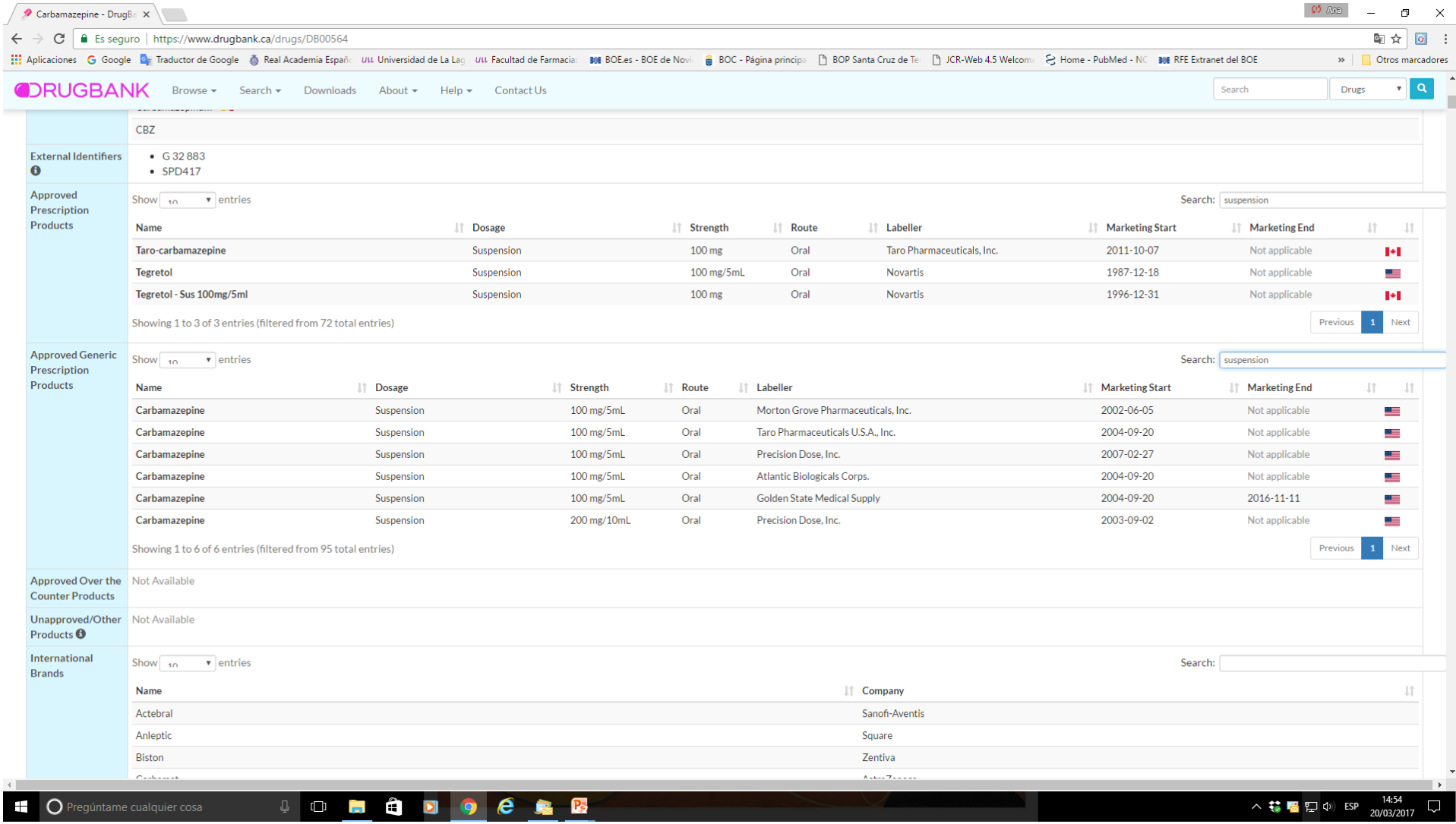
6-10 años: 400-600 mg/día

11-15 años: 600-1000 mg/día (AEMPS).

Especialidades farmacéuticas.



Especialidades farmacéuticas.



CARBAMAZEPINE
carbamazepine suspension

PRODUCT INFORMATION			
Product Type	HUMAN PRESCRIPTION DRUG	Item Code (Source)	NDC:60432-129
Route of Administration	ORAL		

ACTIVE INGREDIENT/ACTIVE MOIETY		
Ingredient Name	Basis of Strength	Strength
Carbamazepine (UNII: 33CM23913M) (Carbamazepine - UNII:33CM23913M)	Carbamazepine	100 mg in 5 mL

INACTIVE INGREDIENTS	
Ingredient Name	Strength
Sucrose (UNII: C151H8M554)	
Sorbitol (UNII: 506T60A25R)	
Propylene Glycol (UNII: 6DC9Q167V3)	
Xanthan Gum (UNII: TTV12P4NEE)	
Potassium Sorbate (UNII: 1VPU26JZZ4)	
Vanillin (UNII: CHI530446X)	
Hypromelloses (UNII: 3NXW29V3WO)	
Anhydrous Citric Acid (UNII: XF417D3PSL)	
FD&C Yellow No. 6 (UNII: H77VEI93A8)	
Water (UNII: 059QF0KO0R)	
Sodium Citrate (UNII: 1Q73Q2JULR)	
Citric Acid Monohydrate (UNII: 2968PHW8QP)	

PRODUCT CHARACTERISTICS			
Color	YELLOW, ORANGE	Score	
Shape		Size	
Flavor	CITRUS, VANILLA	Imprint Code	
Contains			

NDC 0078-0508-83

Tegretol®

carbamazepine USP

Suspension

100 mg/5 mL

IMPORTANT: Shake well before using.

Each 5 mL contains 100 mg carbamazepine USP.

©Novartis

450 mL

Dispense in tight, light-resistant container (USP).

PHARMACIST: Dispense with Medication Guide attached or provided separately.

Rx only

NOVARTIS

Keep this and all drugs out of the reach of children.
Dosage: See package insert.
Do not store above 30°C (86°F).
Product of Switzerland
Manufactured by:
Patheon Whitby Inc.
Whitby Ontario Canada
L1N 5Z5
Distributed by:
Novartis Pharmaceuticals Corporation
East Hanover, New Jersey 07936
2000002341

TEGRETOL
carbamazepine suspension

PRODUCT INFORMATION			
Product Type	HUMAN PRESCRIPTION DRUG	Item Code (Source)	NDC:0078-0508
Route of Administration	ORAL		

ACTIVE INGREDIENT/ACTIVE MOIETY		
Ingredient Name	Basis of Strength	Strength
CARBAMAZEPINE (UNII: 33CM23913M) (CARBAMAZEPINE - UNII:33CM23913M)	CARBAMAZEPINE	100 mg in 5 mL

INACTIVE INGREDIENTS	
Ingredient Name	Strength
CITRIC ACID MONOHYDRATE (UNII: 2968PHW8QP)	
FD&C YELLOW NO. 6 (UNII: H77VEI93A8)	
POTASSIUM SORBATE (UNII: 1VPU26JZZ4)	
PROPYLENE GLYCOL (UNII: 6DC9Q167V3)	
WATER (UNII: 059QF0KO0R)	
SORBITOL (UNII: 506T60A25R)	
SUCROSE (UNII: C151H8M554)	
XANTHAN GUM (UNII: TTV12P4NEE)	

PACKAGING				
#	Item Code	Package Description	Marketing Start Date	Marketing End Date
1	NDC:0078-0508-83	450 mL in 1 BOTTLE; Type 0: Not a Combination Product		

MARKETING INFORMATION			
Marketing Category	Application Number or Monograph Citation	Marketing Start Date	Marketing End Date
NDA	NDA018927	12/18/1987	

Formulaciones.

Formulación 1 - 25 mg/mL (F1a) y 50 mg/mL (F1b)

Carbamazepina	2,5 / 5 g	RFE Monografía nº04/2010, 0543
Jarabe simple	csp 100 mL	FN/2003/EX/022

Formulación 2 - 25 mg/mL (F2a) y 50 mg/mL (F2b)

Carbamazepina	2,5 / 5 g	RFE Monografía nº04/2010, 0543
Glicerina	10 mL	
Tampón cítrico/citrato pH 5,4	15 mL	PN/L/EX/03/00
Jarabe simple con conservantes sin propilenglicol	csp 100 mL	PN/L/EX/002/00

Farm Hosp. 2011;35(1):28–31

ELSEVIER DOYMA

Farmacia HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp

ORIGINAL BREVE

Análisis de la estabilidad de dos suspensiones orales de carbamazepina

A. Jover Botella[a], J.F. Márquez Peiró[b,*], M.D. González Loreiro[c], L. Pitaluga Poveda[c] y J. Selva Otaolaurruchi[a]

Método analítico.

UPLC

Columna: X-Select CSH C18 2.5 µm 2.1x75 mm

Fase móvil: ACN:Tampón fosfato pH 3,7 35:65 (v:v)

Flujo: 0,35 mL/min

V inyección: 10 µL

t de análisis.: 2,5 min

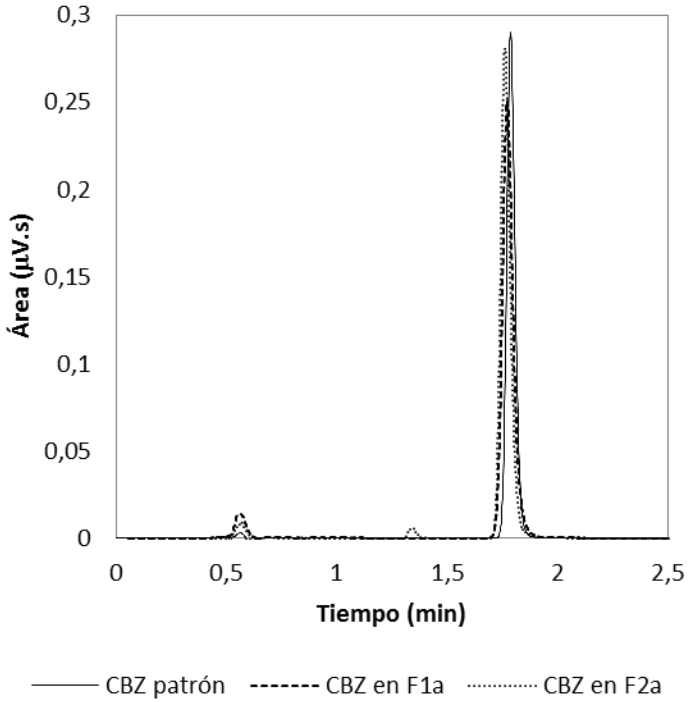
Recta calibrado: A = 53573*C

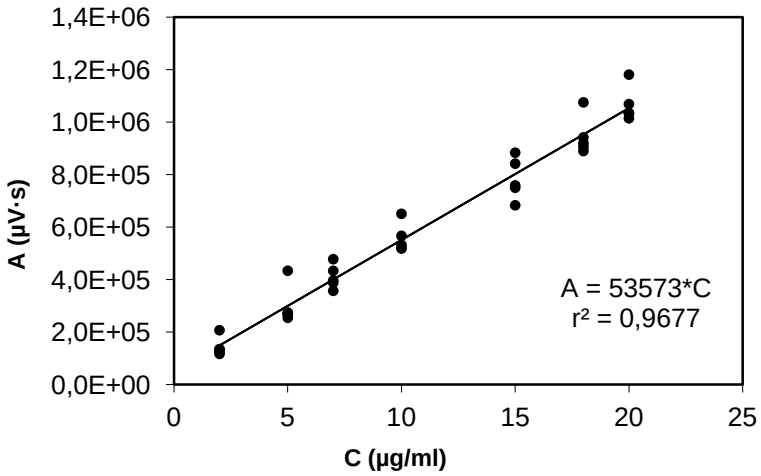
Exactitud: 101,3%

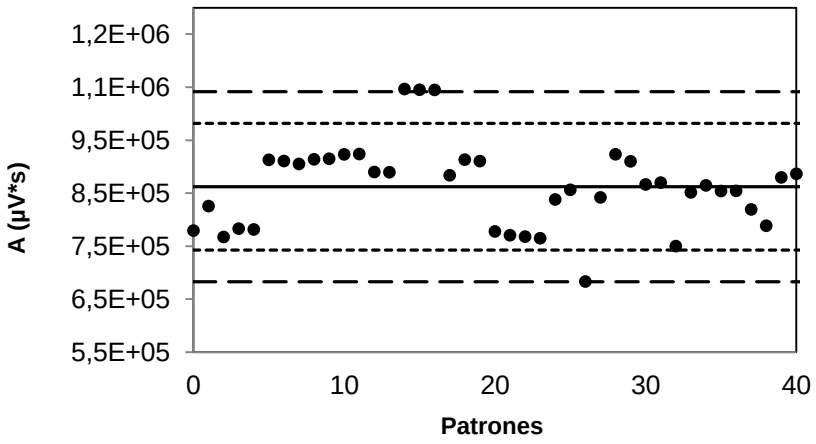
Precisión: 0,16%

Límite de detección: 3,92 µg/mL

Límite de cuantificación: 11,9 µg/mL

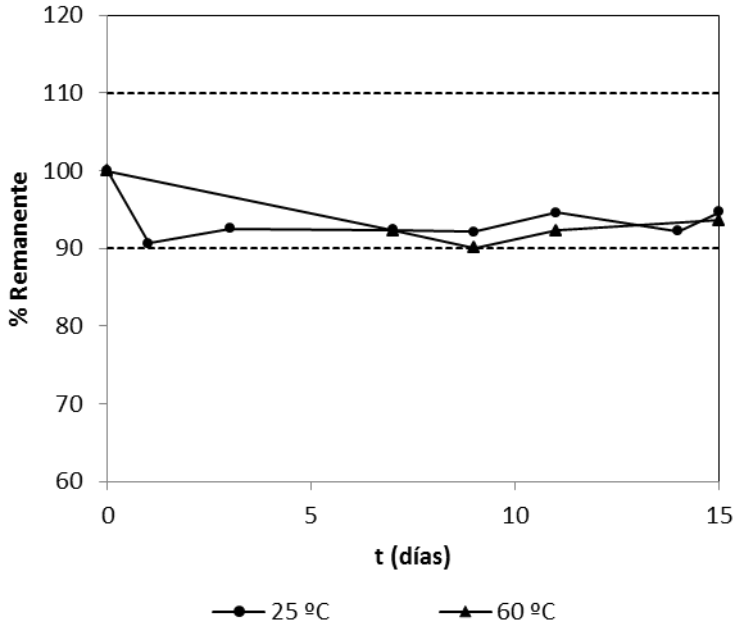


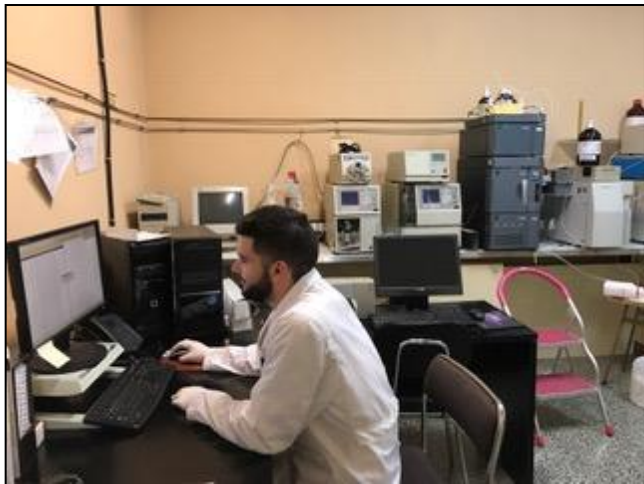




Estabilidad química.

CBZ en fase móvil

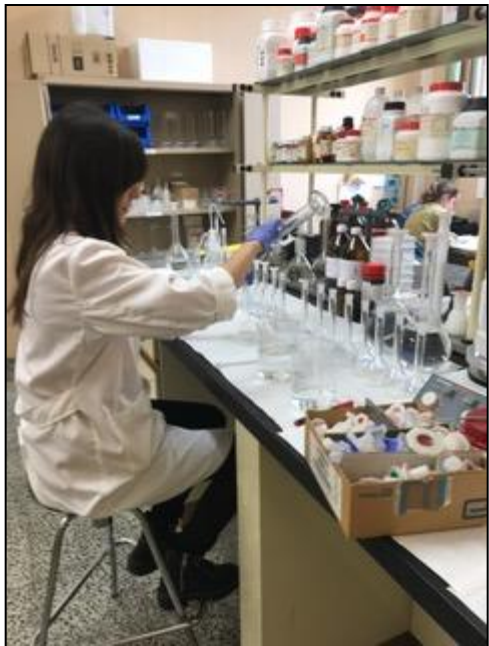




Extracción

CBZ desde las formulaciones

	F1a	F1b	F2a	F2b
Muestra		**%**		
1	93,6	96,2	89,9	90,7
2	97,4	85,9	97,2	92,1
3	109,1	95,0	98,0	92,8
4	96,5	91,7	98,9	94,5
5	97,3	88,7	99,0	91,4
6	105,7	91,7	98,7	90,5
7	111,2	95,9	95,5	89,5
8	111,2	103,3	97,2	91,5
9	98,3	101,1	95,5	95,3
10	102,3	106,6	99,0	91,7
Promedio	102,3	95,6	96,9	92,0
Desv. Estándar	6,58	6,53	2,79	1,78



2.9.27. UNIFORMIDAD DE MASA DE LAS DOSIS OBTENIDAS DE ENVASES MULTIDOSIS

El texto correspondiente a esta monografía ha sido validado en colaboración con la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios).

El siguiente ensayo se utiliza con las formas farmacéuticas orales, tales como granulados, polvos para uso oral y líquidos para uso oral, que se suministran en envases multidosis a los que el fabricante ha provisto de un dispositivo dosificador.

Pesar individualmente 20 dosis tomadas al azar de uno o más envases con el dispositivo dosificador suministrado, y determinar las masas individuales y la masa media. No más de 2 de las masas individuales se desvían de la masa media en más del 10 por ciento y ninguna se desvía en más del 20 por ciento.

	F1a		**F1b**		**F2a**	
Promedio	6,57		6,47		6,37	
Desv Estándar	0,06		0,04		0,05	
	LI	**LS**	**LI**	**LS**	**LI**	**LS**
10%	5,91	7,23	5,82	7,11	5,74	7,01
20%	5,26	7,89	5,17	7,76	5,10	7,65

2.9.6. UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE LAS PREPARACIONES UNIDOSIS

Método. Utilizando un método analítico apropiado, determinar el contenido individual de sustancia o sustancias activas en 10 unidades de la preparación a examinar tomadas al azar.

ENSAYO A

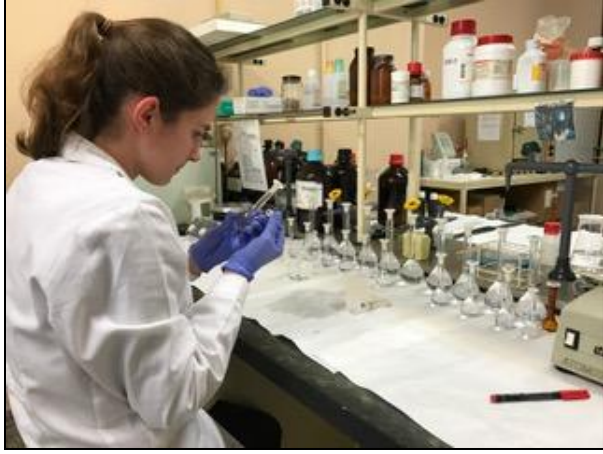
Comprimidos, polvos destinados a la administración parenteral, insertos oftálmicos, suspensiones inyectables. La preparación satisface el ensayo si cada contenido individual está comprendido entre el 85 por ciento y el 115 por ciento del contenido medio. La preparación no satisface el ensayo si más de un contenido individual está fuera de estos límites o si un contenido individual está fuera de los límites del 75 por ciento al 125 por ciento del contenido medio.

Si un contenido individual está fuera de los límites del 85 por ciento al 115 por ciento pero dentro de los límites del 75 por ciento al 125 por ciento del contenido medio, determinar los contenidos individuales de otras 20 unidades tomadas al azar. La preparación satisface el ensayo si no más de uno de los contenidos individuales de las 30 unidades está fuera de los límites del 85 por ciento al 115 por ciento del contenido medio y ninguno está fuera de los límites del 75 por ciento al 125 por ciento del contenido medio.

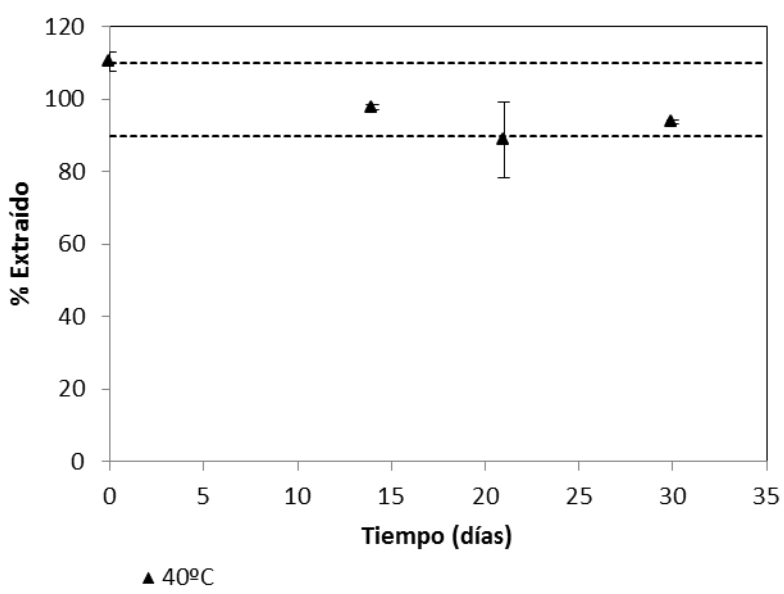
	F1a		F1b		F2a	
Nº muestra	**% declarado**					
Promedio	99,04		91,24		98,4	
Desv Estándar	3,45		2,21		6,49	
	LI	**LS**	**LI**	**LS**	**LI**	**LS**
15%	84,2	113,9	77,5	104,9	83,6	113,2
25%	74,3	123,8	68,4	114,0	73,8	123,0

Estabilidad química.

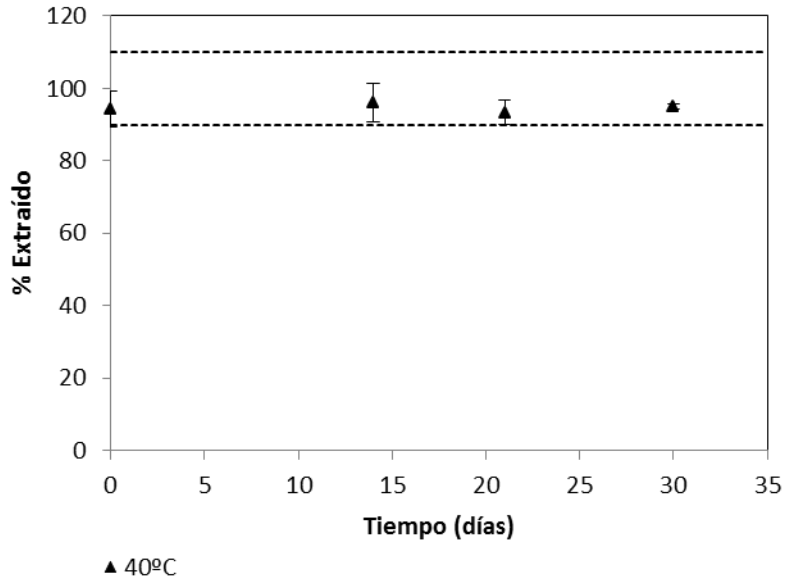
CBZ en formulaciones



F1a



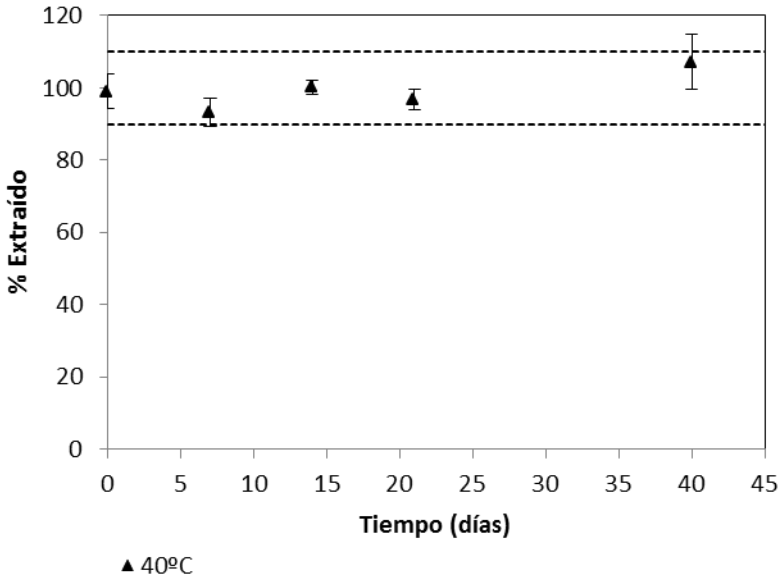
F1b



Estabilidad química.

CBZ en formulaciones

F2a



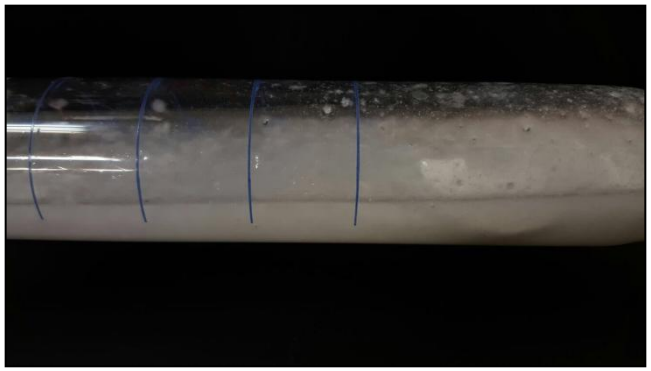
	pH a 40ºC		
t (días)	**F1a**	**F1b**	**F2a**
0	6,60	6,60	5,50
14	6,69	6,44	6,08
21	7,18	6,81	4,88
30	6,84	6,35	5,20

Estabilidad física.

CBZ en formulaciones

	Reposo			Tras agitación		
F1a	**promedio**	**desvest**	**Dmax**	**promedio**	**desvest**	**Dmax**
Z1	66,9	3,0	73,6	109,5	1,9	5,9
Z3	131,8	9,3		106,0	1,6	
F1b	**promedio**	**desvest**	**Dmax**	**promedio**	**desvest**	**Dmax**
Z1	132,1	9,4	106,3	102,8	10,5	14,8
Z3	40,6	11,5		104,5	1,7	

A t 15 días



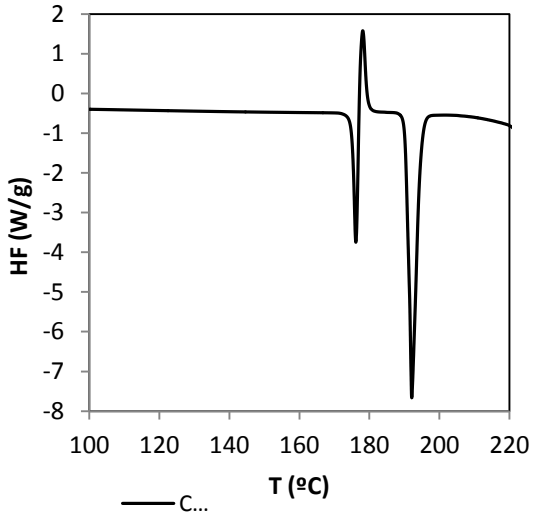
Estabilidad física.

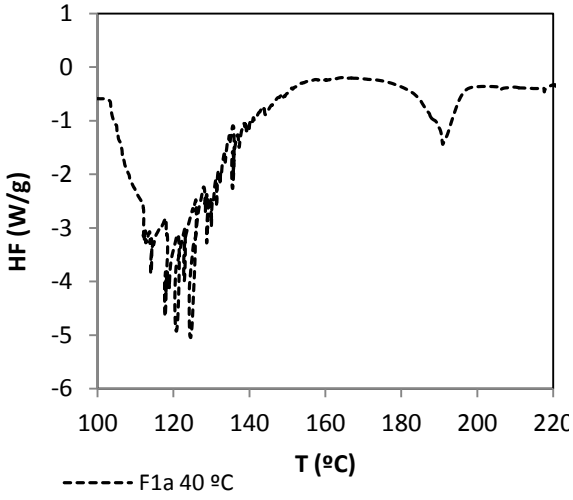
CBZ en formulaciones

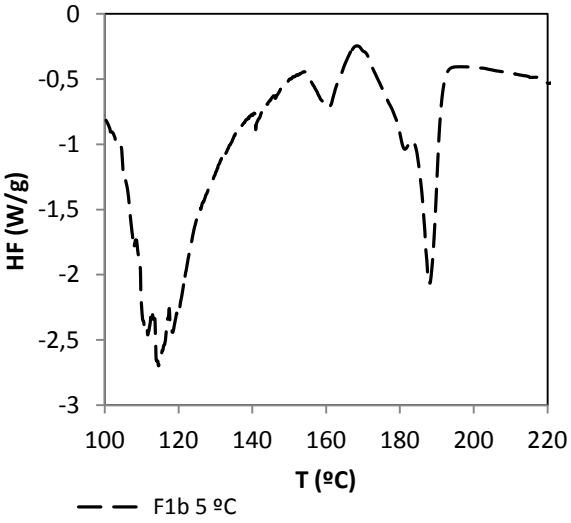
F2a	Reposo			Tras agitación		
t = 0	promedio	desvest	Dmax	promedio	desvest	Dmax
Z1	79,65	4,80	6,28	80,20	2,10	6,27
Z3	78,20	1,90		84,30	1,00	
	Agitación			Reposo 10 min		
t = 15 días	promedio	desvest	Dmax	promedio	desvest	Dmax
Z1	87,66	1,09	3,25	94,00	0,85	2,55
Z3	88,74	1,98		92,88	1,19	
	Agitación			Reposo 10 min		
t = 30 días	promedio	desvest	Dmax	promedio	desvest	Dmax
Z1	90,25	2,13	2,83	87,34	1,40	5,75
Z3	91,32	0,36		91,46	0,90	

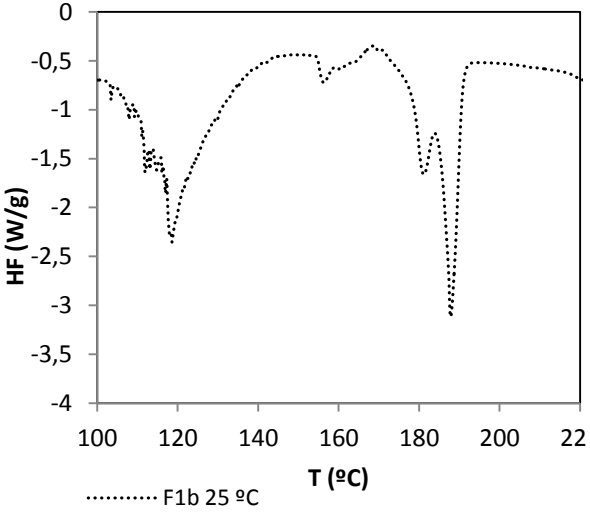
F2b	Agitación			Reposo 10 min		
t = 0	promedio	desvest	Dmax	promedio	desvest	Dmax
Z1	77,36	1,65	30,85	104,03	5,18	4,31
Z3	106,98	0,07		103,46	0,10	
t = 15 días	promedio	desvest	Dmax	promedio	desvest	Dmax
Z1	95,42	1,71	6,21	96,02	2,92	7,52
Z3	91,34	1,30		90,98	0,58	

Polimorfos CBZ









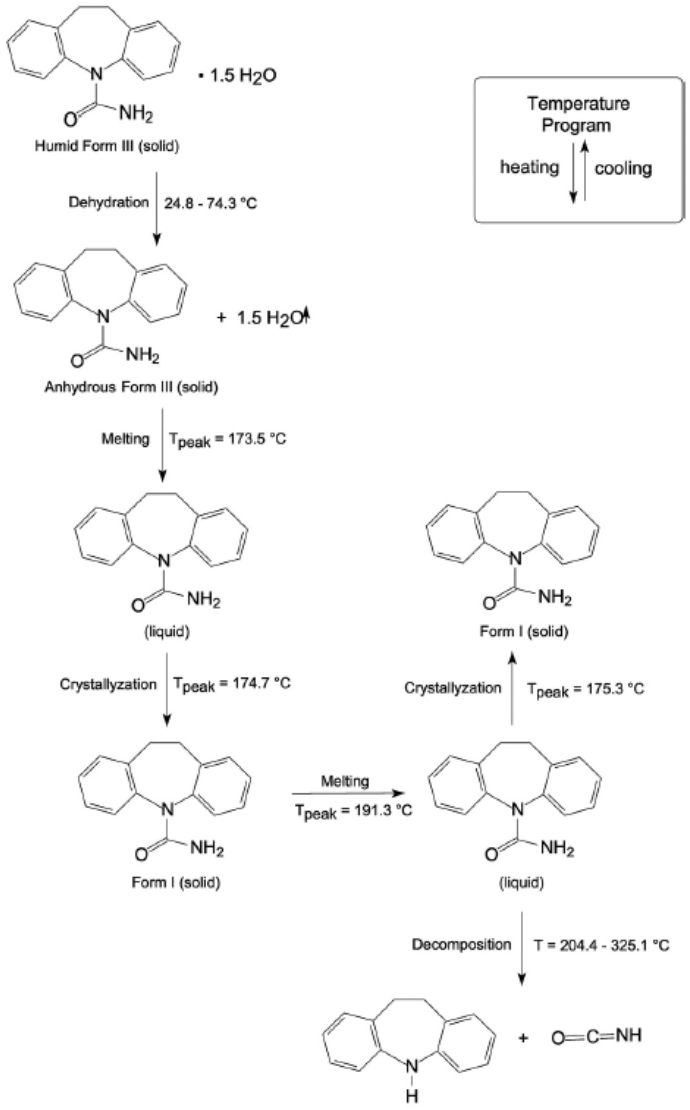
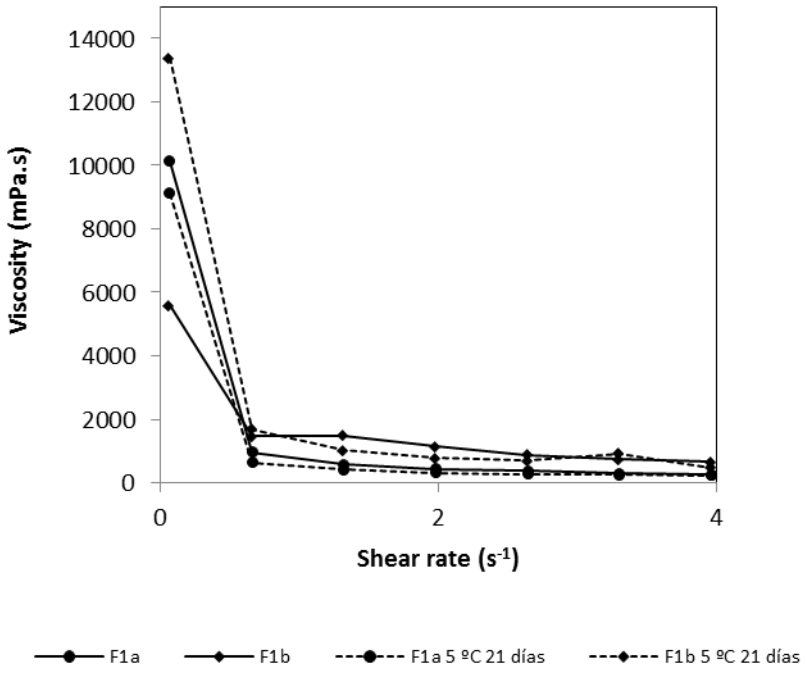
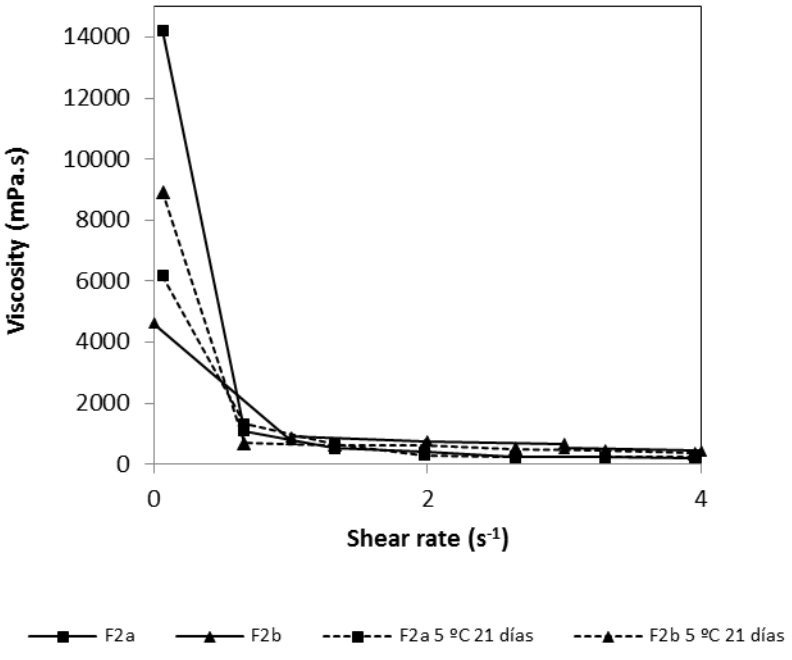


Figura.- Pinto y cols. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences 2011.

Viscosidad


14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
Viscosity (mPa.s)
0
2
4
Shear rate (s-1)
F1a
F1b
F1a 5 ºC 21 días
F1b 5 ºC 21 días


14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
Viscosity (mPa.s)
0
2
4
Shear rate (s-1)
F2a
F2b
F2a 5 ºC 21 días
F2b 5 ºC 21 días

Conclusiones

- F1 no recomendable en ningún caso.

- F2 se debe justificar el empleo del tampón o simplificar la composición.

- Formulación alternativa.

Asociación de Formulistas de Andalucía

COLESTASIS NEONATAL Y FORMULACIÓN MAGISTRAL

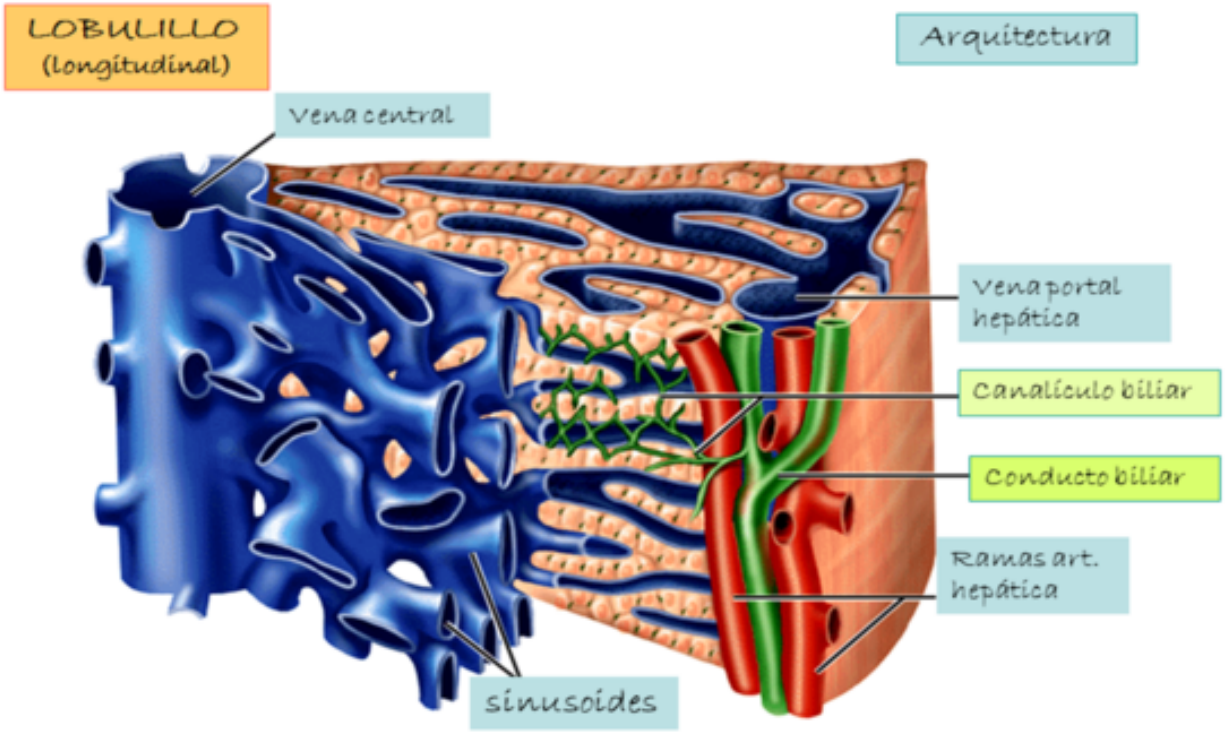
UNIFICACIÓN DE CRITERIOS EN FORMULACIÓN PEDIÁTRICA.
IX SYMPOSIUM de Formulación Pediátrica

21 de abril 2017, Sevilla

María Rubio Murillo

Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica.
Hospital Infantil Virgen del Rocío

1. INTRODUCCIÓN



↓ **Flujo biliar** → ↑ **BD, ssbb, colesterol** → **Acolia**
Coluria
Prurito

1. INTRODUCCIÓN

- **Particularidades en pediatría: inmadurez de los procesos de conjugación de ssbb y de la secreción biliar e ineficaz captación de ácidos biliares.**

- **Colestasis del lactante /colestasis fisiológica.**

- **Bioquímicamente se define como:**
  - **BD >1 mg/dl si BT <5 mg/dl**
  - **ó >20% de la BT si ésta es >5 mg/dl**

- **Incidencia: 1/2500-1/5000 recién nacidos**

1. INTRODUCCIÓN

En RN con *patología neonatal* sería *la inmadurez hepática* asociada a enfermedad de base: cardiopatía, infección, cirugía, NP…

ETIOLOGÍA	
CAUSAS OBSTRUCTIVAS	• AVBHE • QUISTE DE COLÉDOCO
DUCTOPENIA	• SME ALAGILLE
COLESTASIS HEPATOCELULAR	• HEPATITIS NEONATAL IDIOPÁTICA
METABOLOPATIAS Y ENF. GENÉTICAS	• DA1AT • TYROSINEMIA/EIM • HEMOROMATOSIS NEONATAL • FQ • CIHF
ENDOCRINOPATÍAS	• HIPOTIROIDISMO • PANHIPOPITUITARISMO
TÓXICOS	• NP • DROGAS
INFECCIONES	• CMV • RUBEOLA • TOXOPLASMOSIS • VHS • ENTEROVIRUS

(1) Eric I. Benchimol et al. *Early diagnosis of neonatal cholestatic jaundice. Can Fam Physician 2009;55:1184-92*.

2. TRATAMIENTO

- **Tratamiento específico**
- **Tratamiento quirúrgico**
- **Tratamiento inespecífico o médico, beneficio siempre:**

  - Suplementos
  - Coleréticos
  - Abordaje nutricional.

2. TRATAMIENTO

- ¿ Qué es un colerético??
  - Agente que estimula la producción de bilis en las células hepáticas.
- ¿Cuáles se usan en la colestasis neonatal?

→ Ácido ursodeoxicólico (UDCA)

→ Fenobarbital

→ Ácido cólico y quenodeoxicólico. Error innato de la síntesis de ácidos biliares

Biofeedback negativo sobre la propia síntesis, frena metabolitos tóxicos

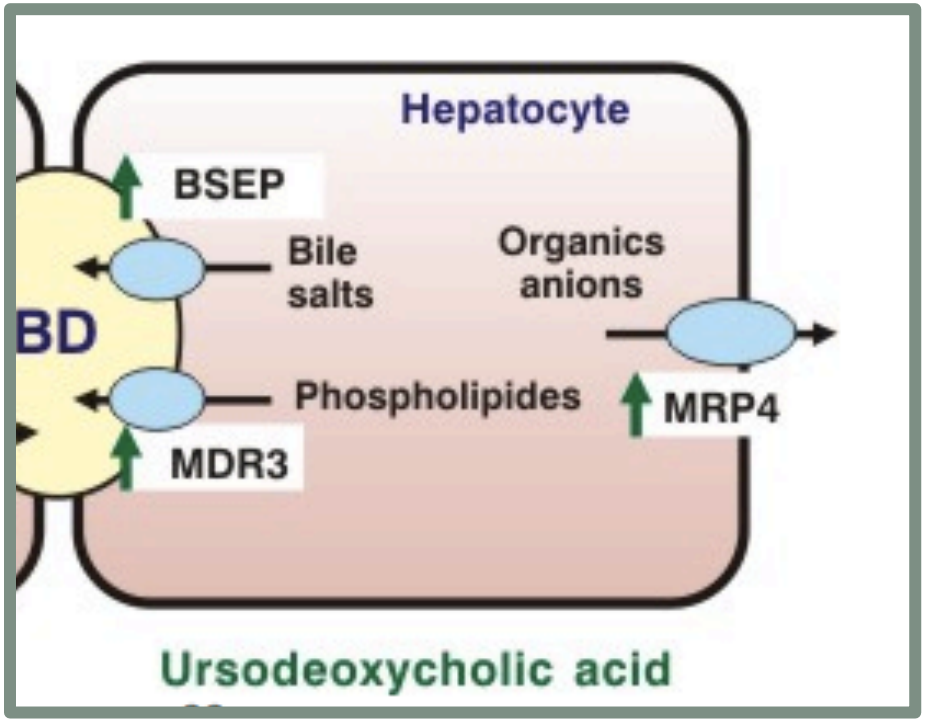
3. ÁCIDO URSODEOXICÓLICO (UDCA)

- **Es el único fármaco que se puede recomendar prácticamente de forma universal en las enfermedades colestásicas crónicas.**
- **Es el epímero 7-beta del ácido quenodeoxicólico.**
- **Ácido biliar natural, relativamente hidrofílico, constituye el 1-3% del total de ácidos biliares en el hombre.**
- **A dosis terapeúticas inhibe competitivamente la absorción de otros ácidos biliares y los reemplaza en el pool enterohepático.**
- **Dosis: 10-20 mg/kg/día. 3 veces al día.**

(2) Crespo J. *El lugar en terapéutica del ácido ursodeoxicólico.* GH continuada. Nov- Dic 2001. VOL. I N.o 1

3. ÁCIDO URSODEOXICÓLICO (UDCA)

- **Mecanismo acción:**



- **Promueve secreción de sales biliares induciendo la expresión de trasportadores: BSEP (bomba exportadora de sales biliares), MDR3 y MRP4.**

- **Citoprotector: Favorece la conversión de ss bb hidrofóbicas (tóxicas) en hidrofílicas**,

(3) Malik et al. *Comparison of phenobarbitone and UDCA in drug-augmented hepatobiliary scintigraphy for excluding the diagnosis of obstructive cholestasis in neonatal cholestasis syndrome*. Nuclear Medicinn Communications 2015, Vol 36 No 8.

3. ÁCIDO URSODEOXICÓLICO (UDCA)

- **Evidencia terapéutica:**

- **- *Chen Yi et al*. 2004 : n 30** → **12 UDCA**; **18 control** → **n° días colestasis p<000.6**
- **- *Spagnuolo et al*. 1996 : n 7, no controles. BT Normal a las 4 sem.**
- **- *Al Hathlol et al*. 2006 n 13, no controles.** → **BT p <0.0001**; **AST p<0.001**

(4)(5)(6)

4. FENOBARBITAL

- **Inductor de las enzimas microsomales hepáticas, aumenta la expresión de UDP-glucuronosyltrasferasa (UGT1A1) en el hígado.**
- **Acción colerética, aumenta el flujo biliar, independientemente del tipo de las sales biliares.**
- **No se sabe si disminuye el prurito por su efecto sedante o por su efecto colerético.**
- **Dosis 3-5 mg/kg/día. 2 veces al día.**
- **Limitaciones en pediatría, efectos secundarios:**
    - **- Sedación.**
    - **- Interfiere metabolismo vit D.**

(7) Romero et al. *Efectividad del ácido ursodesoxicólico versus fenobarbital para el tratamiento de la colestasis en prematuros. Ensayo clínico cruzado.* Bol Med Hosp Infant Mex. Vol. 67, Septiembre-Octubre 2010

4. FENOBARBITAL

- **Evidencia terapéutica**
  - **- Gleghorn et al. 1986 Retrospectivo.**
    RNEBP + NPT. N: 31; 10 Ph 5mg/kg/d iv. 66% colestasis
    21: no Ph. 33% colestasis
  - **Blomeer et al. 1975 N:15. No controles. ↓BT 2 mg/dl x semana y controla prurito. No pediátrico.**
  - **Venigalla S, Gourley G. Neonatal cholestasis. Revisión. 2004. Ph como tto.**

(8) (9) (10)

5. UDCA VS FENOBARBITAL

Efectiveness of ursodeoxycholic acid versus phenobarbital for the treatment of neonatal cholestasis: a cross-randomizad clinical trial

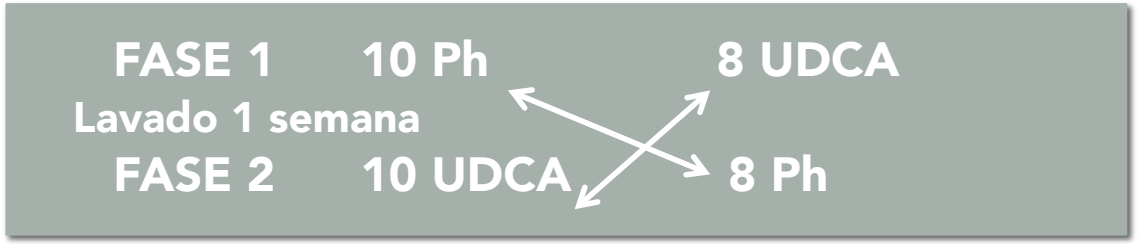
Silvia Romero Maldonado,[1] Noemí Caritina Godínez Téllez,[2] Gabino Yescas-Buendía,[3] Luis Alberto Fernández-Carrocera,[4] María Olga Leticia Echániz Avilés,[3] Edna Rocely Reyna Ríos[2]

2010

DISEÑO:

- **Duración de 1 año.**
- **N 18. RNPT. Colestasis x NPT, excluídas otras causas.**

- **Ph: (tabletas) 3 mg/0.5 ml 3 mg/kg/d 7 d.**
- **UDCA (sobres) 5 mg 10 mg/kg/día 7 d.**



5. UDCA VS FENOBARBITAL

Efectiveness of ursodeoxycholic acid versus phenobarbital for the treatment of neonatal cholestasis: a cross-randomizad clinical trial

Silvia Romero Maldonado,[1] Noemí Caritina Godínez Téllez,[2] Gabino Yescas-Buendía,[3] Luis Alberto Fernández-Carrocera,[4] María Olga Leticia Echániz Avilés,[3] Edna Rocely Reyna Ríos[2]

2010

RESULTADOS:

Tabla 3. Concentraciones finales de bilirrubina (mg/dL) posteriores al cruzamiento de los tratamientos

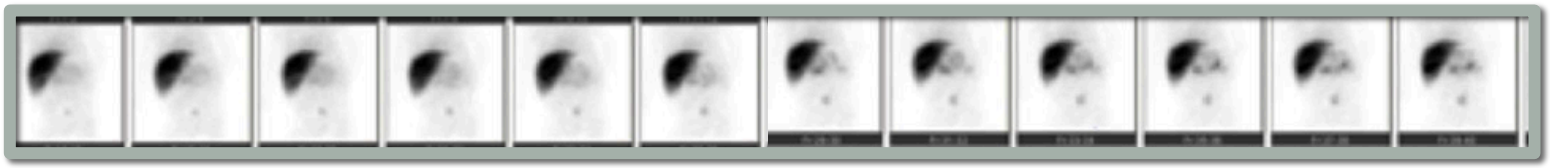
Tratamiento (N =18)	Concentraciones Media ±DS	*P*
Fenobarbital	-1.67 ± 3.70	0.38
UDCA	2.29 ± 2.29	0.010

UDCA: ácido ursodesoxicólico, DS: desviación estándar. Se realizó t pareada para la diferencia de las concentración de antes y después del tratamiento. Se consideró significancia estadística al valor de $P \leq 0.05$.

- **Existe una reducción significativa en las cifras de bilirrubina utilizando el UDCA en comparación con fenobarbital, con una diferencia estadística significativa.**
- ***Cabe la duda si usando Ph a dosis más alta, éste lograría resultados significativos ((5 mg/kg/d).***

6. OTROS USOS DEL FENOBARBITAL

6. 1 OPTIMIZACIÓN DE PRUEBA DIAGNÓSTICA: GAMMAGRAFÍA.



- **COLESTASIS INTRAHEPÁTICA**
  - **Hepatitis Neonatal**
  - **Metabolopatías**
  - **Infecciones**
  - **Defectos enzimáticos**

TTO CONSERVADOR

VS

- **COLESTASIS EXTRAHEPÁTICA. AVBEH**

1era causa de Tx hepático en la infancia

(11) Kwatra et al. Phenobarbital-enhanced hepatobiliary scintigraphy in the diagnosis os biliary atresia: two decades of experience at tertiary center. Pediatr Radiol. 2013 Oct;43(10):1365-75

6. OTROS USOS DEL FENOBARBITAL

6.1 OPTIMIZACIÓN DE PRUEBA DIAGNÓSTICA: GAMMAGRAFÍA.

Phenobarbital-enhanced hepatobiliary scintigraphy in the diagnosis of biliary atresia: two decades of experience at a tertiary center

Neha Kwatra · Eglal Shalaby-Rana · Srikala Narayanan · Parvathi Mohan · Sunil Ghelani · Massoud Majd

2013

DISEÑO:

- **Revisón retrospectiva. 2 décadas.**
- **N: 186 niños (210 exploraciones)**
- **Edad media: 48 días**

- Ph 5 mg/Kg/día 5 días en 2 dosis 15 mcg/ml.

(11)

6. OTROS USOS DEL FENOBARBITAL

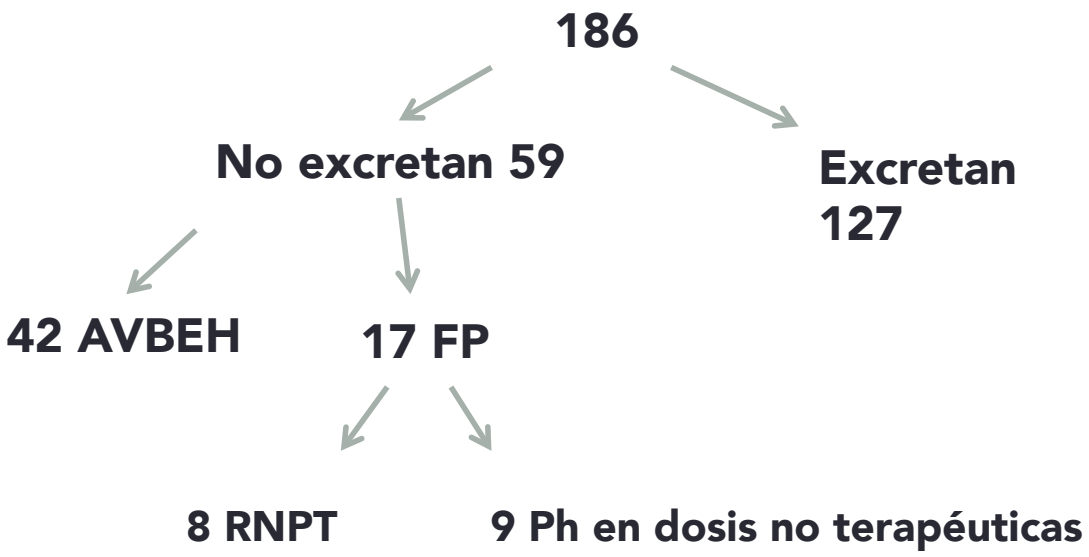
6. 1 OPTIMIZACIÓN DE PRUEBA DIAGNÓSTICA: GAMMAGRAFÍA.

RESULTADOS

Table 1 Final diagnoses in children with the three scintigraphic patterns

Scintigraphic patterns	Total (initial)	Total (after repeat scan)	Biliary atresia	Neonatal hepatitis	Alagille	TPN	Others
1. Excretion, normal uptake	111	117	0	75	5	26	11
Excretion, decreased uptake	7	8	0	3	0	4	1
2. No excretion, decreased uptake	9	9	1 (>3 month old)	0	0	5	3
3. No excretion, normal uptake	59	52	42	4	3	2	1

2013



S: 100%
E: 93%

6. OTROS USOS DEL FENOBARBITAL

6. 2 DISMINUCIÓN DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA POR ISOINMUNIZACIÓN.

Phenobarbitone for Prevention and Treatment of Unconjugated Hyperbilirubinemia in Preterm Neonates: *A Systematic Review and Meta-analysis*

DEEPAK CHAWLA AND VEENA PARMAR

2010

- 3 estudios incluídos: 497 neonatos
- Ph reduce pico sérico de Bili, necesidad y duración de FT, necesidad de ET en RNEBP

Phenobarbitone in Rh Hemolytic Disease of the Newborn: A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Trial FREE

Kannan Venkatnarayan; Mari Jeeva Sankar; Ramesh Agarwal; Vinod K. Paul; Ashok K. Deorari

J Trop Pediatr (2013) 59 (5): 380-386. **DOI:** http://doi.org.secure.sci-hub.io/10.1093/tropej/fmt032

2013

- N:44
- No hubo diferencia en el uso de FT
- La proporción de neonatos con colestasis fue significativamente menor

(12) (13)

7. CONCLUSIÓN

- **UDCA y fenobarbital se pueden usar de forma segura como coleréticos en la colestasis neonatal.**

- **La evidencia del UDCA es mayor que la del fenobarbital. En la práctica clínica usamos de foma más extendida el UDCA; el fenobarbital para potenciar, previo a la gammagrafía y para manejar el prurito.**

- **Hay muy pocos estudios con metodología rigurosa que valoren el uso del phenobarbital.**

go raibh maith agat
мерси
mochchakkeram
hvala
ngiyabonga
gracias
dziękuje
grazie
dank je
sagolun
sukriya
taiku
teşekkür ederim
mauruuru
kop khun krap
terima kasih
thank you
arigato
dakujem
спасибо
merci
obrigado
bedankt
takk
danke
謝謝
tapadh leat

NUEVAS FÓRMULAS DE FENOBARBITAL Y CLONIDINA A PARTIR DE P.A.

Manuel Cameán Fernández
UGC Farmacia Hospitalaria
Hospital Virgen Macarena. Sevilla

Proyecto de Investigación SEFH

Estudiar la Estabilidad Fisicoquímica Y Microbiológica de Fórmulas Magistrales Orales Pediátricas

- CLONIDINA
- FENOBARBITAL

- VICENTE MERINO BOHÓRQUEZ (GRUPO DE FARMACOTECNIA)
- MARTA GARCÍA PALOMO (GRUPO DE FARMACOTECNIA)
- MARIA DEL CARMEN DÁVILA POUSA (GRUPO DE FARMACOTECNIA)
- CARMEN CAÑETE RAMIREZ (GRUPO DE FARMACOTECNIA)
- BELEN RODRÍGUEZ MARRODAN (GRUPO DE FARMACIA PEDIÁTRICA)
- MIQUEL VILLARONGA FLAQUE (GRUPO DE FARMACIA PEDIÁTRICA)
- ÁLVARO PASCUAL HERNÁNDEZ (SERVICIO DE MICROBIOLOGÍA. HU VIRGEN MACARENA)
- Mª MERCEDES DELGADO VALVERDE (SERVICIO DE MICROBIOLOGÍA. HU VIRGEN MACARENA)
- MANUEL CAMEÁN FERNÁNDEZ (SERVICIO DE FARMACIA. HU VIRGEN MACARENA)

DISEÑO

I. Estudio de la estabilidad fisicoquímica

Las condiciones a estudiar fueron tres:

- ✓Refrigeración (2-8ºC)
- ✓Temperatura ambiente (25±2ºC)
- ✓40 ºC (±2ºC)

II. Estudio microbiológico

- ✓Envases cerrados
- ✓Envases abiertos

Metodología: estudio físicoquímico

Control HPLC

USP-34

El límite de estabilidad está establecido en el 90%-110% de la concentración remanente de principio activo.

Control de pH

Control Osmolalidad

Control Visual

Metodología: estudio microbiológico
USP-34

Prueba de promoción del crecimiento y aptitud del método de recuento

- Se comprobó la capacidad de crecimiento de cepas patrón en cada formulación del estudio
- *S. aureus* ATCC 6538, *P. aeruginosa* ATCC 9027, *B. subtilis* ATCC 6633, *C. albicans* ATCC 10231, *A. brasiliensis* ATCC 16404, *E. coli* ATCC 8739, *S. enterica* ATCC 14028 y *C. sporogenes* ATCC 11437.

Prueba de recuento microbiano en placa

- Recuento total de microorganismos aerobios (RTMA) y el recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras (RTCHL) que podían desarrollarse en condiciones aerobias,
- Límite: RTMA de 10^2 y RTCHL 10^1 y debe haber ausencia de *E. coli.*

Prueba de microorganismos específicos

- Demostrar la ausencia o presencia limitada de microrganismos específicos:
  - *Detección de bacterias gram negativas tolerantes a bilis*
  - *E. coli, Salmonella, P. aeruginosa, S.aureus, Clostridios, C. albicans.*

Metodología: estabilidad microbiológica

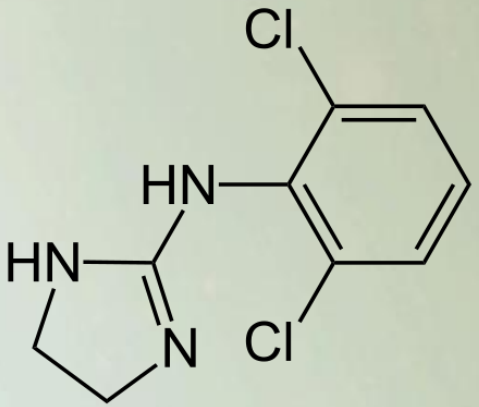
- El estudio microbiológico se divide en dos partes:

a) Ensayo sobre envases cerrados: cristal topacio

Se aplicaron los métodos antes mencionados sobre las formulaciones (con conservante y sin conservante) en todas las condiciones de conservación (3 condiciones) durante los días 0, 7, 14, 28, 42, 60 y 90.

b) Ensayo sobre envases abiertos: cristal topacio

Para emular unas condiciones de uso real y evaluar la posible contaminación microbiana, los envases se abrieron y cerraron 4 veces al día durante los 42 días que duró este ensayo. El muestreo se realizó a los 0, 7, 14 y 28 y 42 días.



CLONIDINA

Indicaciones en Pediatría

- Crisis hipertensivas
- Hipertensión
- Síndrome de abstinencia a opiáceos
- Hiperactividad
- Test de secreción de GH
- Tics y S. Gilles de la Tourette
- Dolor neuropático y oncológico

Metodología: Elaboración

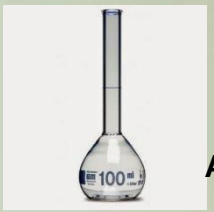
FORMULA 1 (CON CONSERVANTES)
Clonidina clorhidrato SM (1 mg/mL)……..2 mL
Agua purificada……..48 mL
Sorbato potásico……..150 mg
Jarabe simple (sacarosa/agua UP 64:36) csp….100 mL
Ajustado a pH=4-5 con ácido cítrico 25%

FORMULA 2 (SIN CONSERVANTES)
Clonidina clorhidrato SM (1 mg/mL)……..2 mL
Agua purificada……..48 mL
Jarabe simple (sacarosa/agua UP 64:36) csp….100 mL
Ajustado a pH=4-5 con ácido cítrico 4%

Elaboración Clonidina 20 mcg/mL solución

Solución Madre

1



100 mg Clonidina HCl + 100 mL Agua purificada

Matraz aforado

2

48 mL Agua purificada

1.- Sorbato potásico

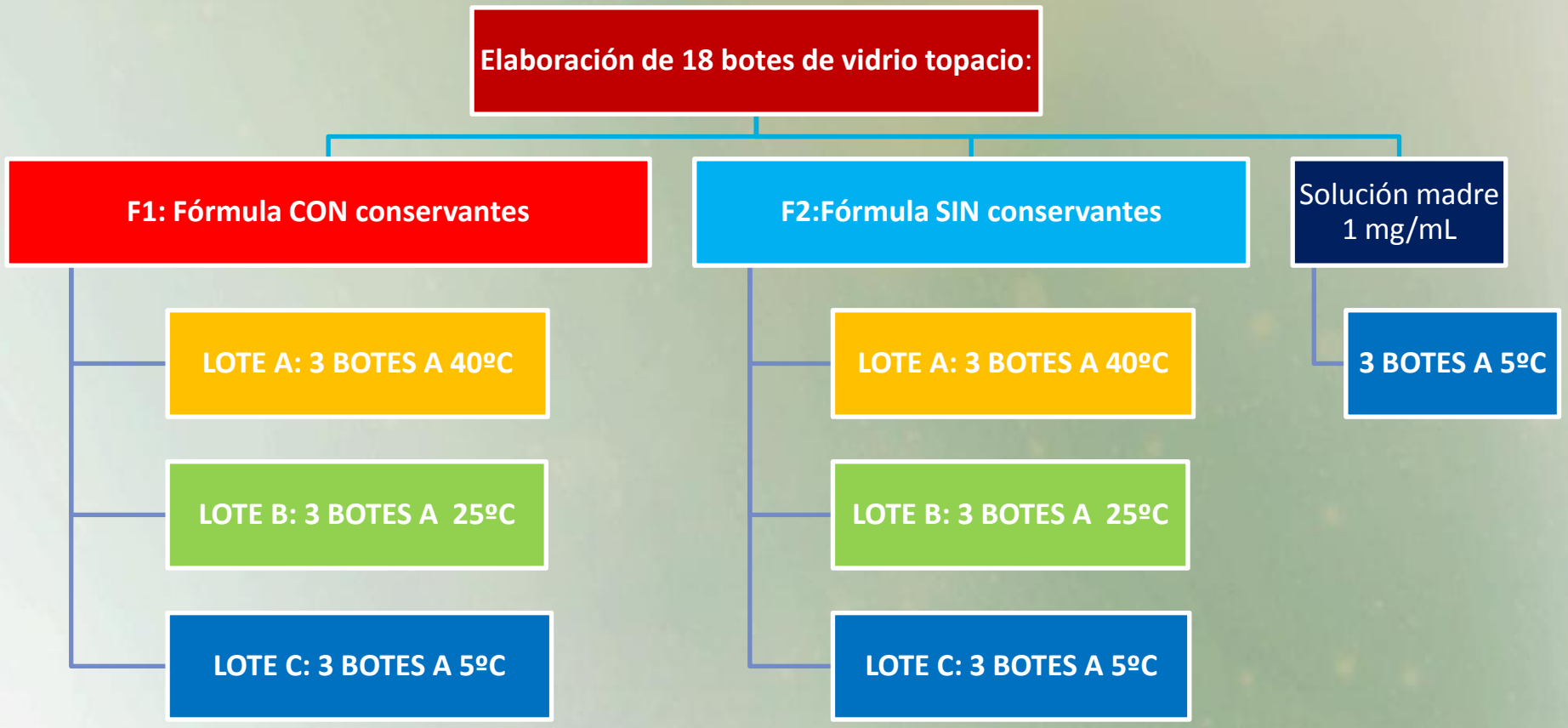
2.- Sol. Madre Clonidina

3.- Jarabe simple

HOMOGENIZAR

4.- Ac. Cítrico 25%
5.- Homogenizar

Metodología: condiciones almacenamiento



VARIABLES FISICOQUÍMICAS

HPLC: cuantificación de clonidina en los días de estudio:

- Método cromatografía:
  - Cromatografía de pares iónicos: 1-octanosulfonato de sodio (contraion negativo)
  - Columna C8 4,6x150 mm, 5 µm
  - Fase móvil: 50:50 agua/metanol y octanosulfonato a pH 3.
  - Patrón interno: 2,6-Dicloroanilina (2,6-DCA)
  - Vol inyección=50 mcl
  - Flujo=1.5 mL/min
  - λ=220 nm

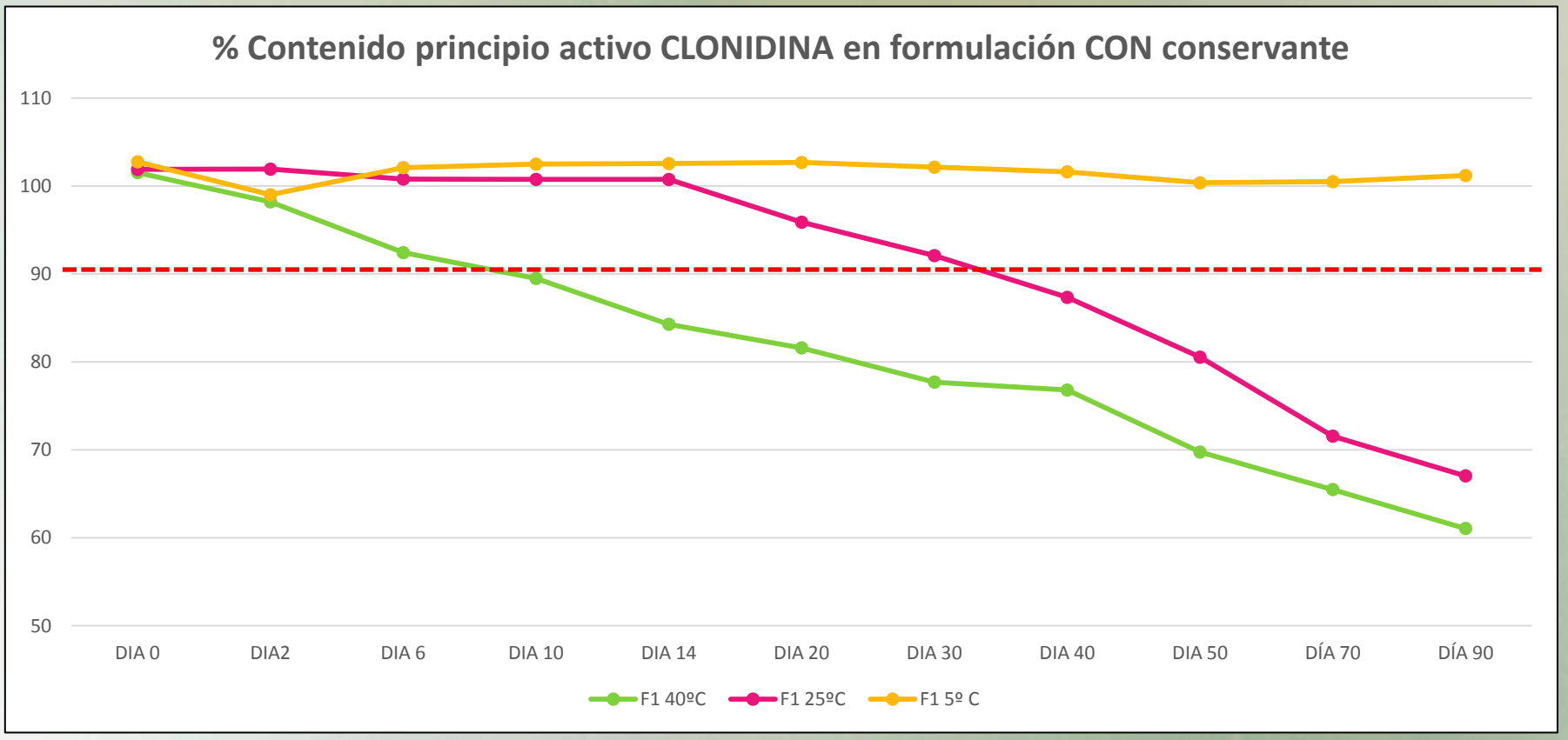
- Validación del método:
  - Recta de calibrado: 1—3,5 mcg/mL
  - Exactitud:1, 2 y 3,5 mcg/mL
  - Precisión intra e interdía: 1, 2 y 3,5 mcg/mL
  - Límite de cuantificación y de detección
  - Condiciones de estrés: degradación acelerada

Control del pH

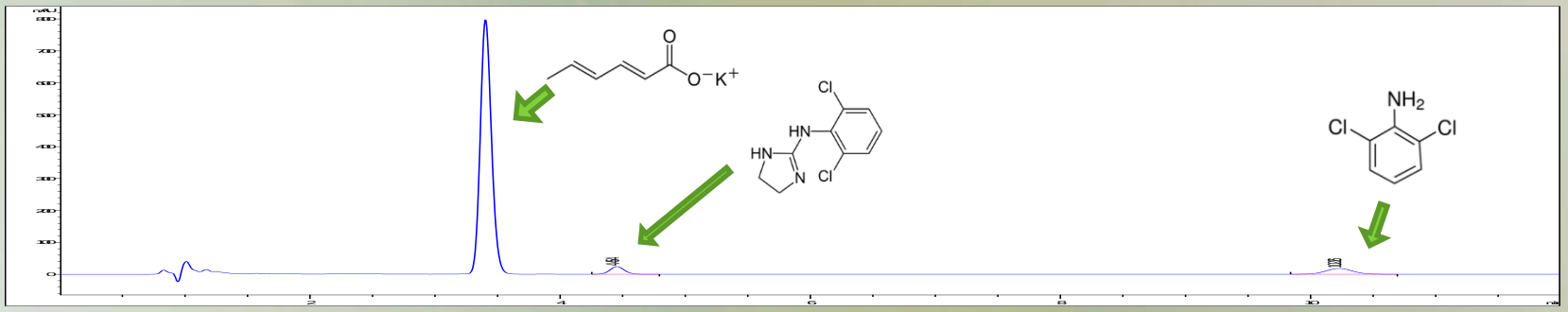
Control Osmolalidad

Control Visual

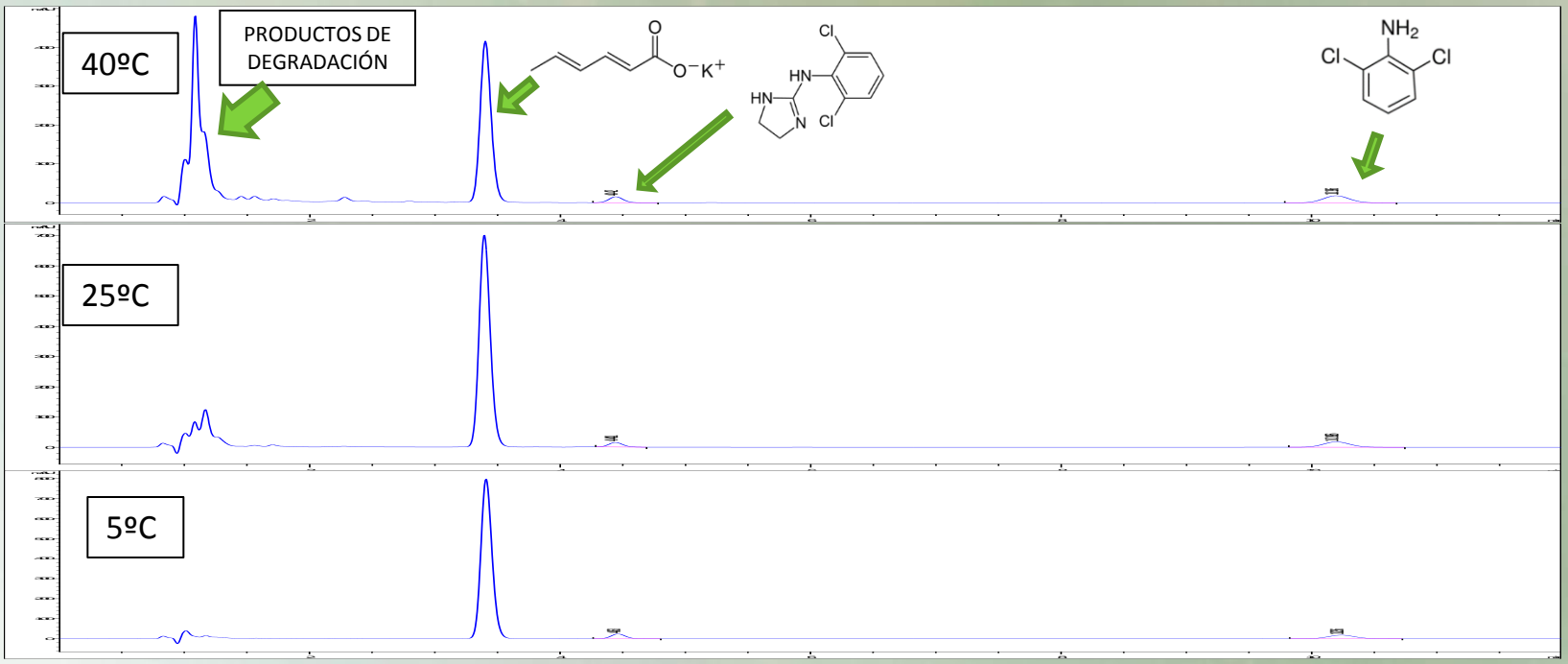
Resultados: contenido en clonidina (I)



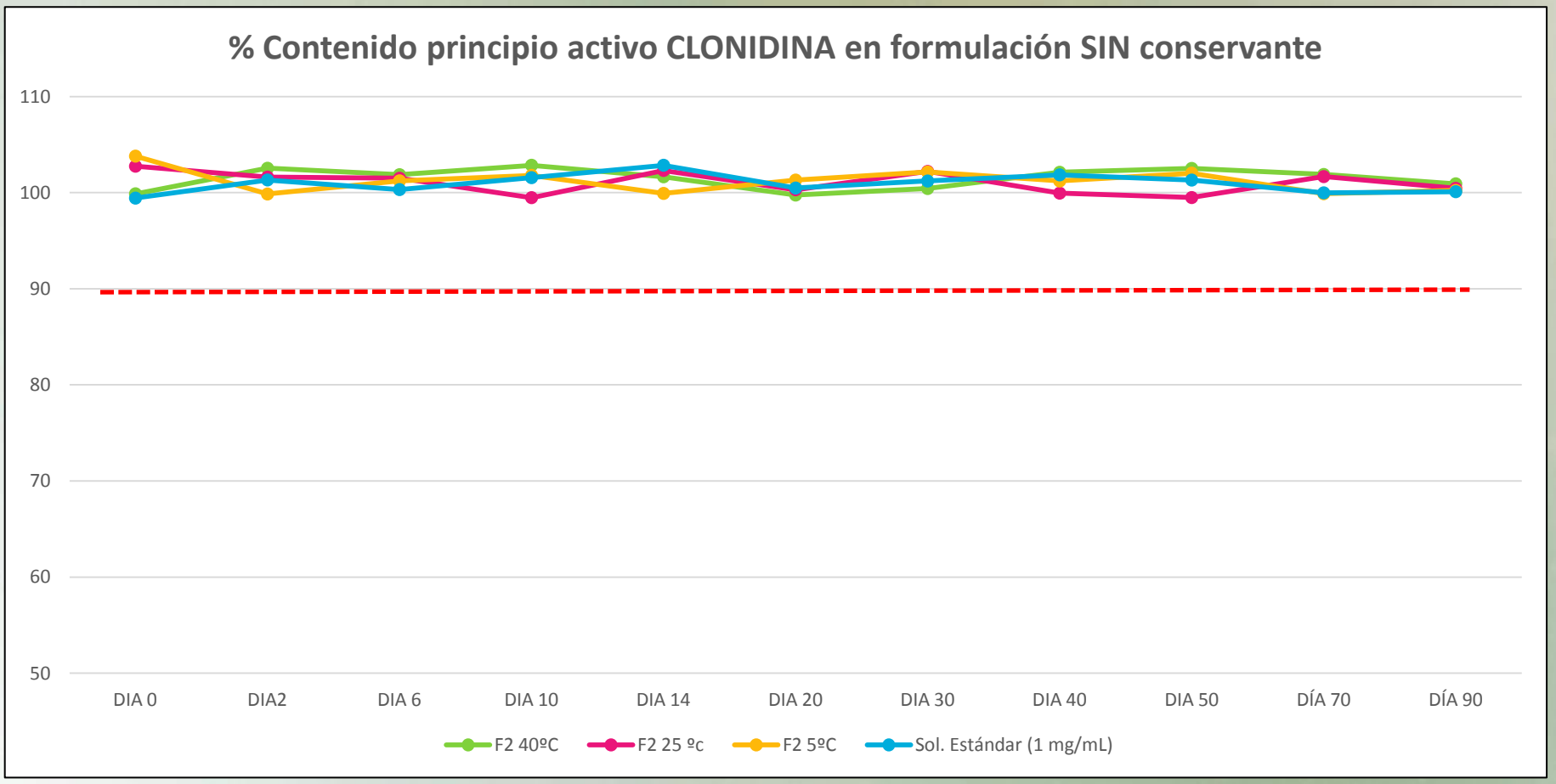
Día 0 FORMULACIÓNES CON CONSERVANTES



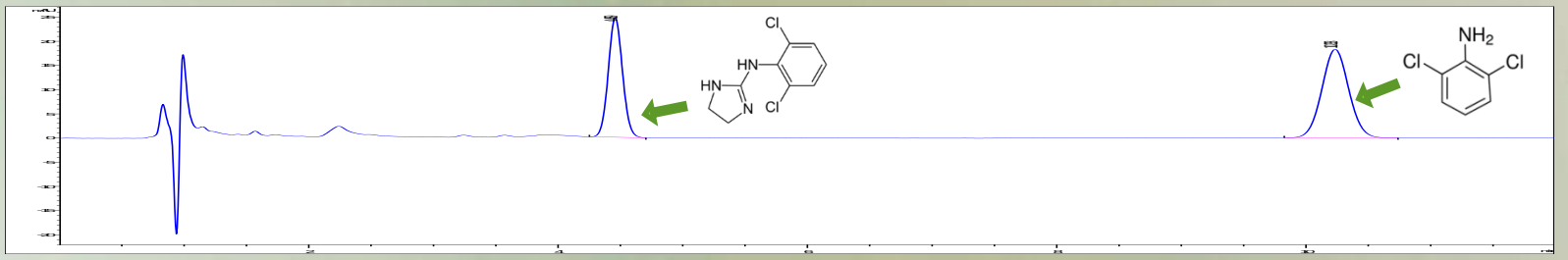
Día 90 F. CON CONSERVANTES



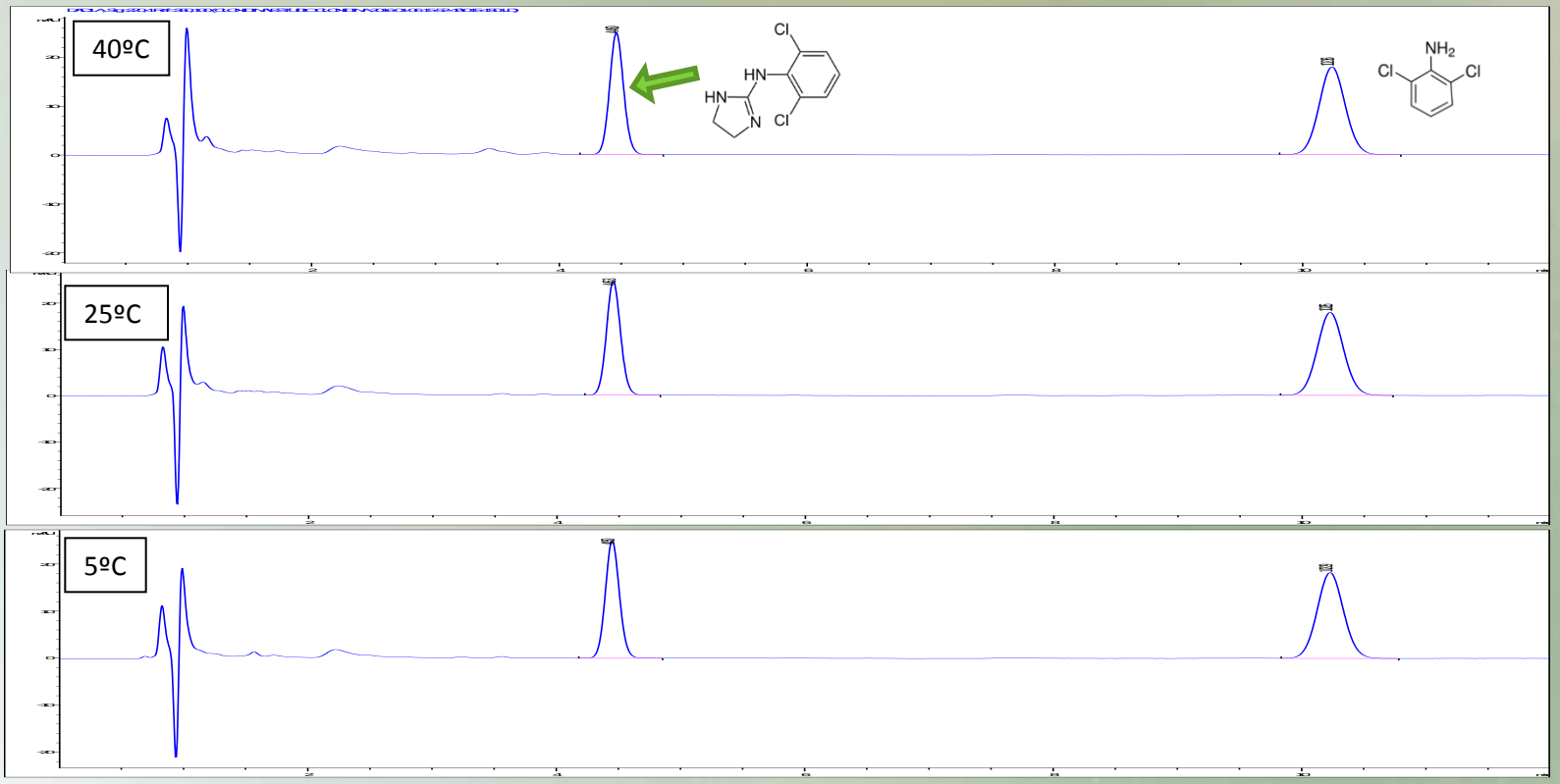
Resultados: contenido en clonidina (II)



Día 0 FORMULACIÓNES SIN CONSERVANTES



Día 90 FORMULACIONES SIN CONSERVANTES



Estabilidad microbiológica: cerrados

CERRADOS	Día 0	Día 7	Día 14	Día 28	Día 42	Día 60	Día 90
F1 40ºC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
F1 25ºC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
F1 5ºC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
F2 40ºC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
F2 25ºC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
F2 5ºC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Sol. estándar	✓	✓	✓	✓	✓	✓	RTMA*>10^2 UCF/ml

* RTMA: Recuento Total de Microorganismos Aerobios

Estabilidad microbiológica: abiertos

ABIERTOS	Día 0	Día 7	Día 14	Día 28	Día 42
F1 40ºC	✓	✓	✓	✓	✓
F1 25ºC	✓	✓	✓	✓	✓
F1 5ºC	✓	✓	✓	✓	✓
F2 40ºC	✓	✓	✓	✓	RTCHL$^{\pm}$>10^1 UCF/ml
F2 25ºC	✓	✓	RTMA*>10^2 UCF/ml RTCHL$^{\pm}$>10^1 UCF/ml	-	-
F2 5ºC	✓	✓	✓	✓	✓
Sol. estándar	✓	✓	✓	✓	✓

* RTMA: Recuento Total de Microorganismos aerobios

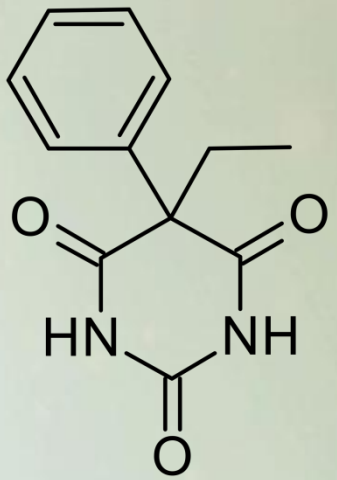
±RTCHL:Recuento Total Combinado de Hongos filamentosos y Levaduras

CONCLUSIONES CLONIDINA

- Se han desarrollado dos soluciones orales de clonidina 20 µg/mL a partir de materias primas fácilmente disponibles.

- Se ha demostrado la estabilidad fisicoquímica y microbiológica durante 90 días en el caso de utilizar la formulación con conservante y refrigerada, y en el caso de no utilizar conservantes, todas las condiciones resultaron ser estables.

- Una vez abiertas, la estabilidad fisicoquímica y microbiológica se demostró al menos durante 42 días en condiciones de refrigeración.



Estudio de estabilidad fisicoquímica y microbiológica de Fenobarbital sódico 10 mg/mL

Indicaciones en Pediatría

- Crisis convulsivas
- Insomnio
- Síndrome de abstinencia a no opiáceos

Metodología: composición

Fórmula 1 (CON conservante)

- Fenobarbital Na.....1090 mg
- Glicerina.....10 g
- Sacarina sódica.....100 mg
- Sorbitol 70%.....30 mL
- Metilparaben sódico.....80 mg
- Propilparaben sódico.....20 mg
- Agua purifcada csp.....100 mL

Fórmula 2 (SIN conservante)

- Fenobarbital Na.....1090 mg
- Glicerina.....10 g
- Sacarina sódica.....100 mg
- Sorbitol 70%.....30 mL
- Agua purifcada csp.....100 mL

Elaboración
Fenobarbital sódico 10 mg/mL solución

1.- Fenobarbital sódico

2.- Glicerina

3.- Nipagin Na y Nipasol Na

4.- Sacarina

5.- Sorbitol

HOMOGENIZAR

50 mL
Agua purificada

6.- Agua purificada csp100mL

7.- NaOH 0,1 N

pH 9-9,5

VARIABLES FISICOQUÍMICAS

HPLC: cuantificación de fenobarbital sódico en los días de estudio:

- Método cromatográfico:
  - Columna C8 4,6x250 mm, 5 µm
  - Fase móvil: 72% buffer (acetato-acético pH 4.5):28% metanol
  - Patrón interno: cafeina 1.50 mg/mL
  - Vol inyección=10 mcl
  - Flujo=2 mL/min
  - λ=254 nm
  - Tiempo de análisis: 15 minutos/muestra.

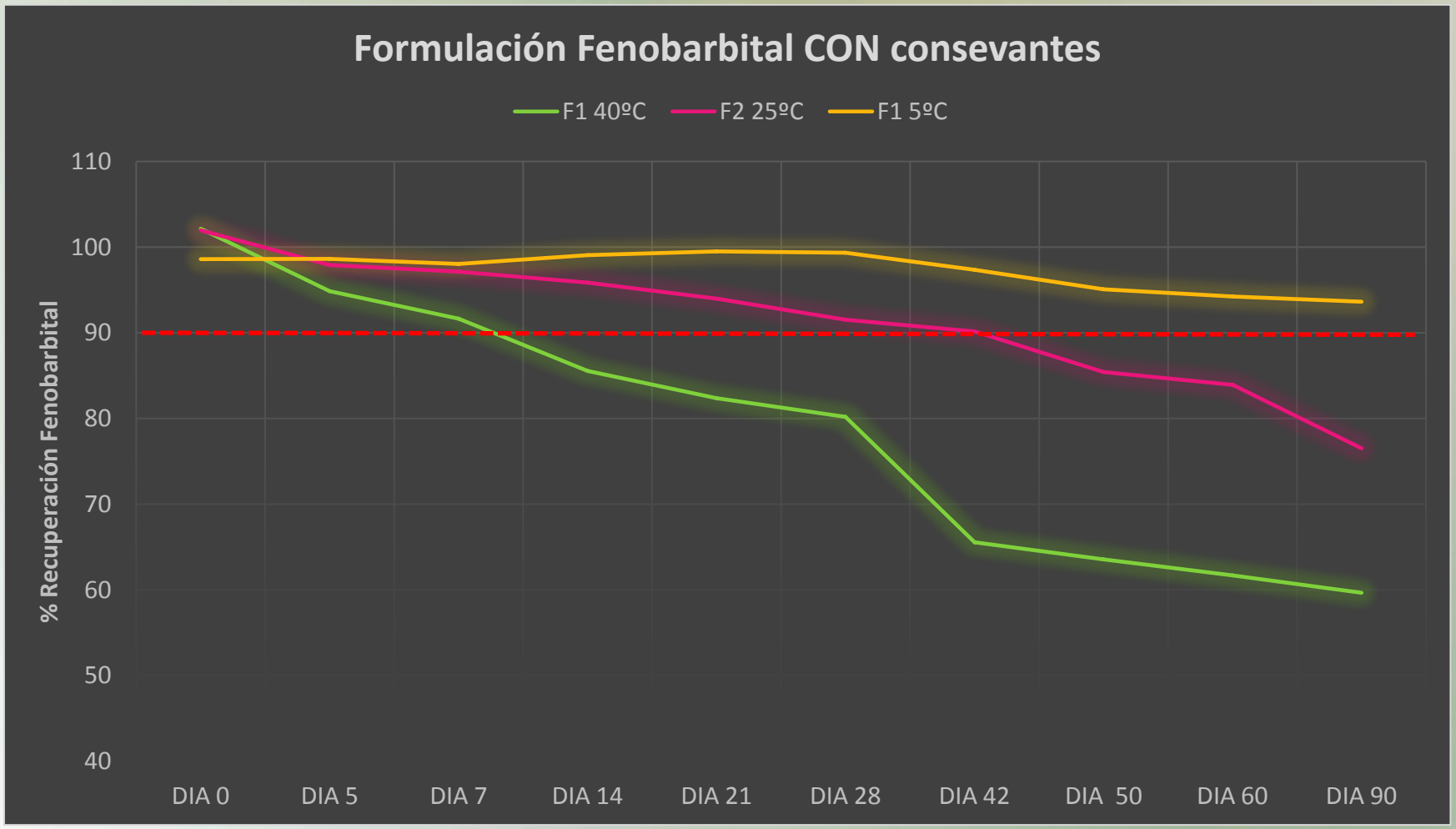
- Validación del método:
  - Recta de calibrado: 0.5—1.2 mg/mL
  - Exactitud:0.5, 1 y 1.2 mg/mL
  - Precisión intra e interdía: 0.5, 1, 1.2 mg/mL
  - Límite de cuantificación y de detección
  - Condiciones de estrés: degradación acelerada

Control Osmolalidad

Control del pH

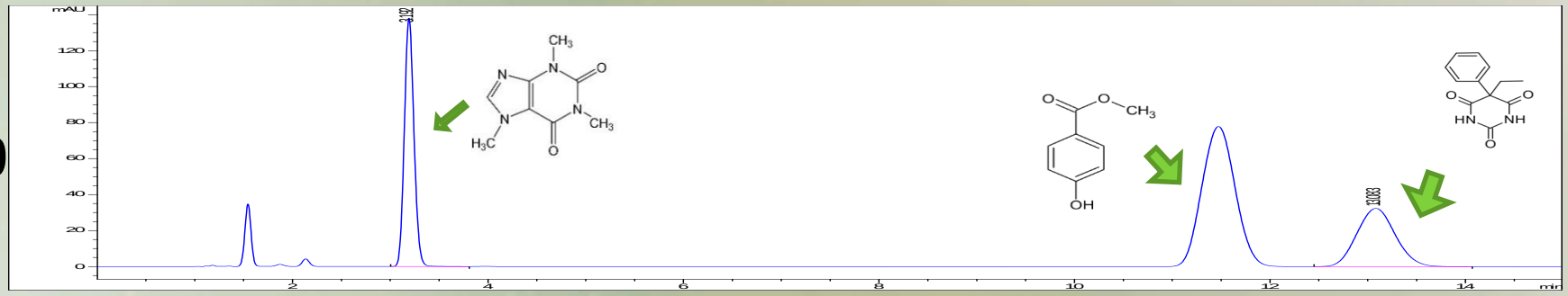
Control Visual

Resultados: contenido en fenobarbital (I)

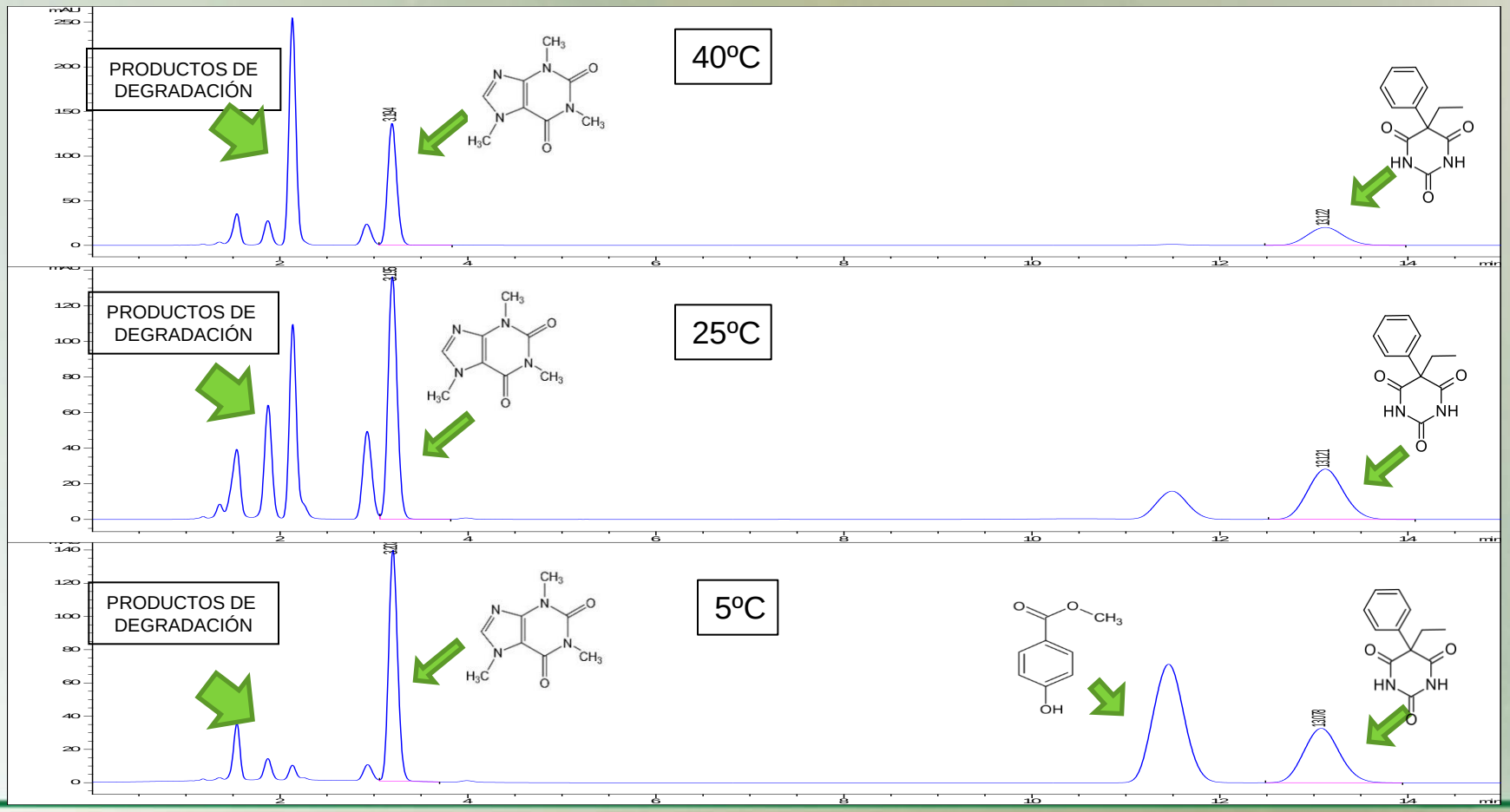


FORMULACIONES CON CONSERVANTES

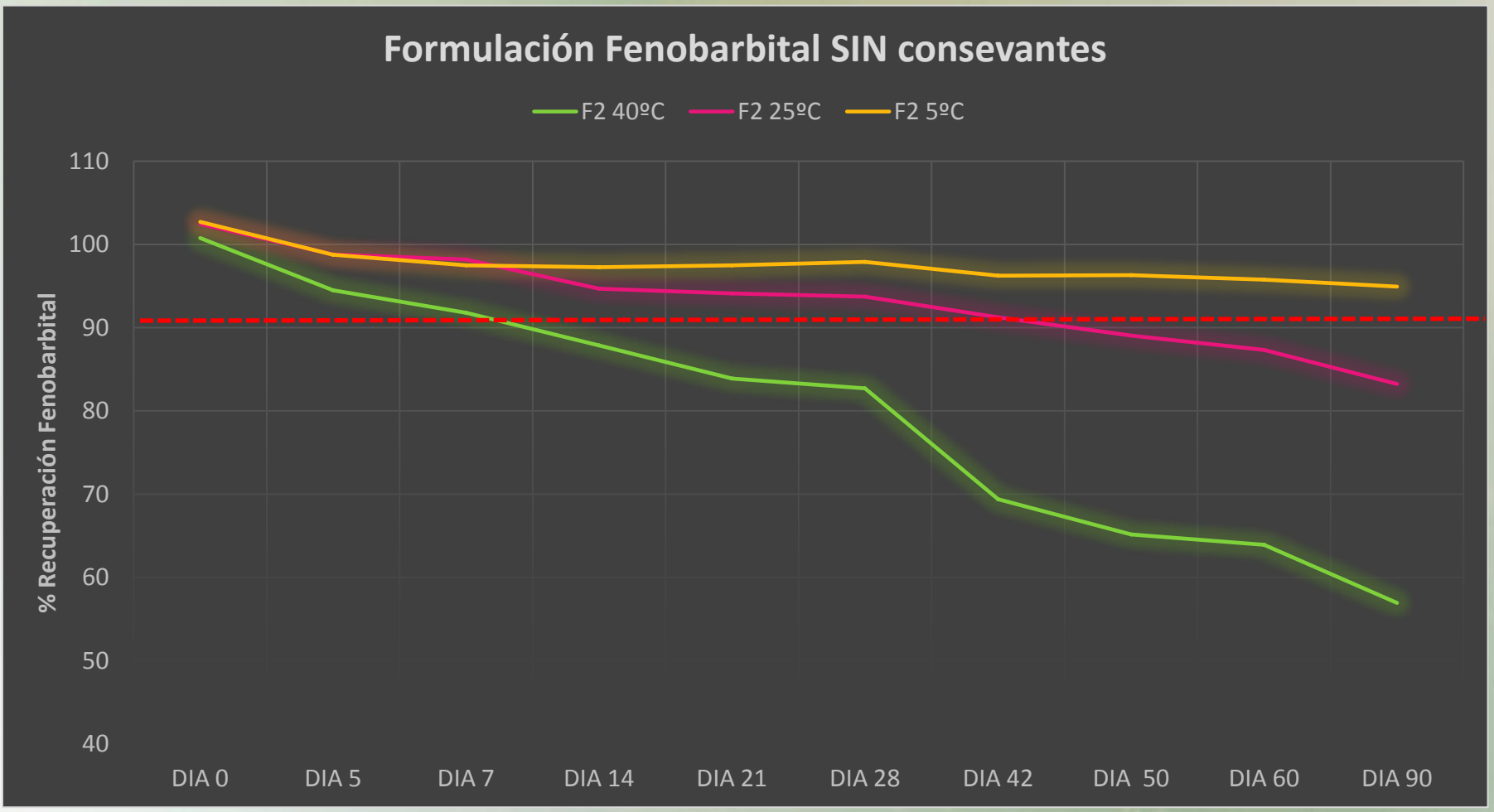
Día 0



Día 90

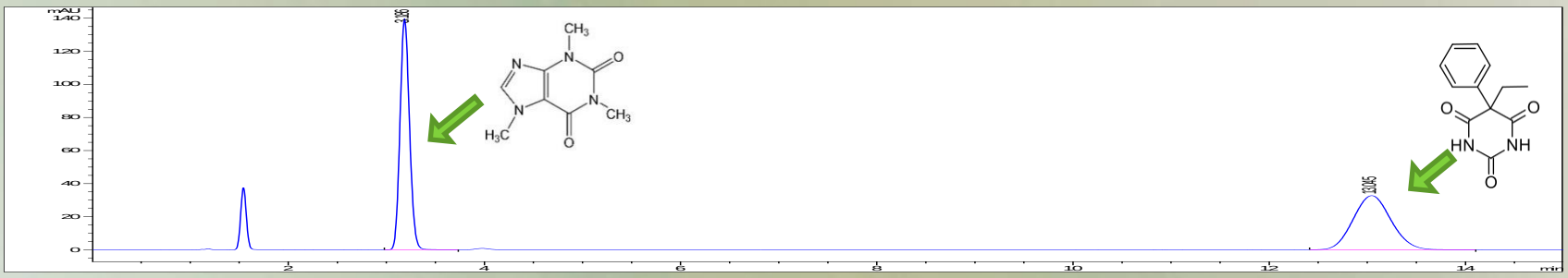


Resultados:contenido en fenobarbital (II)

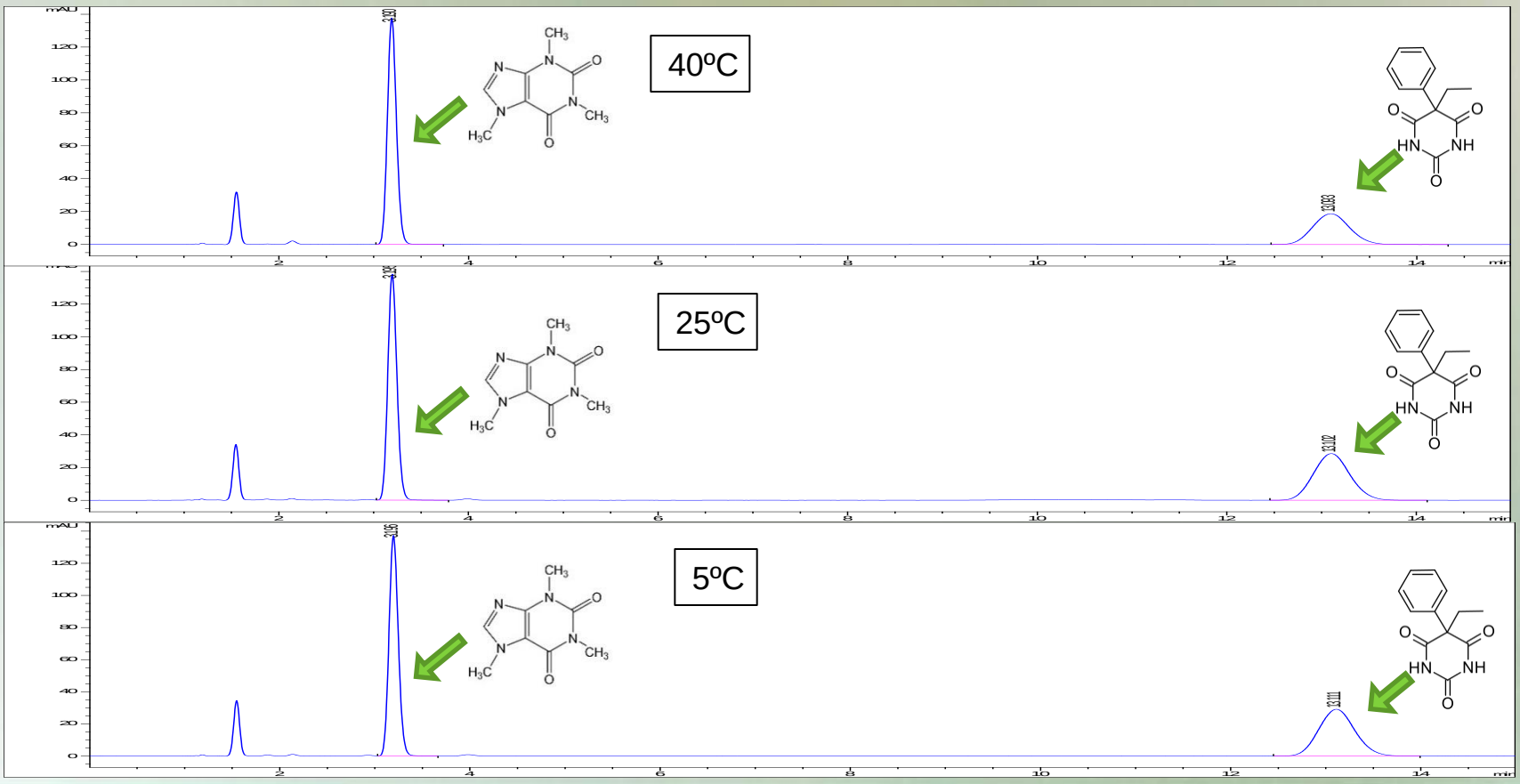


FORMULACIÓNES SIN CONSERVANTES

Día 0



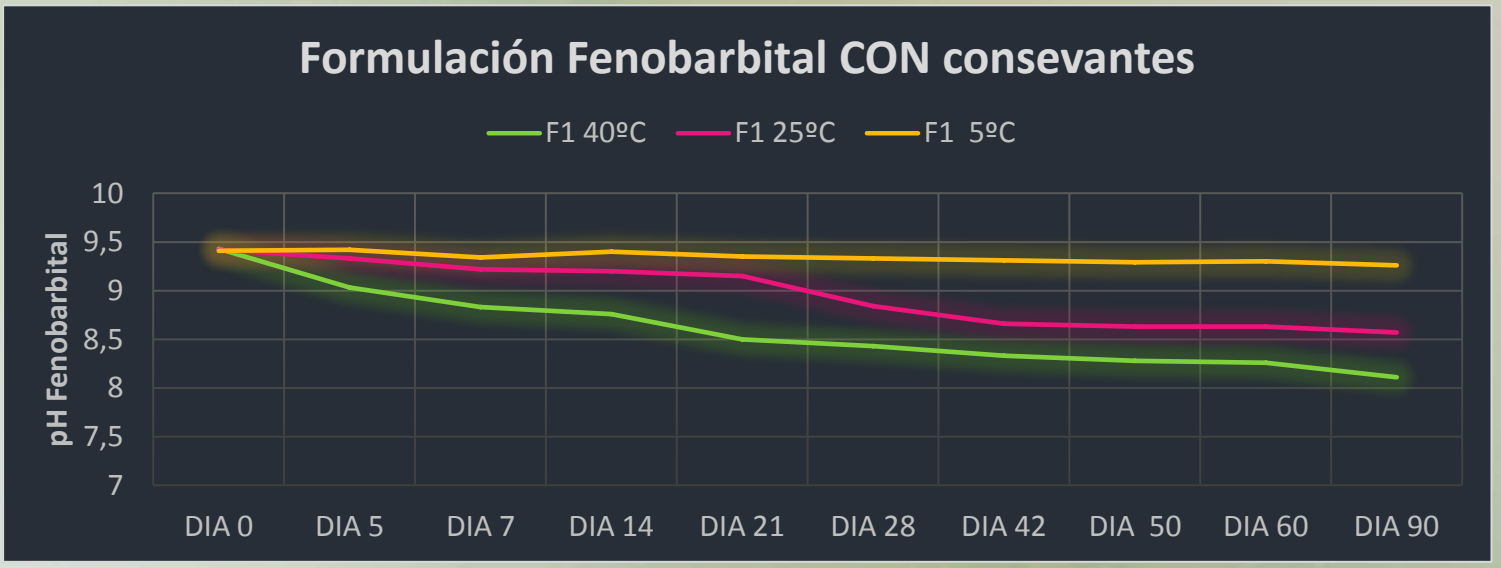
Día 90



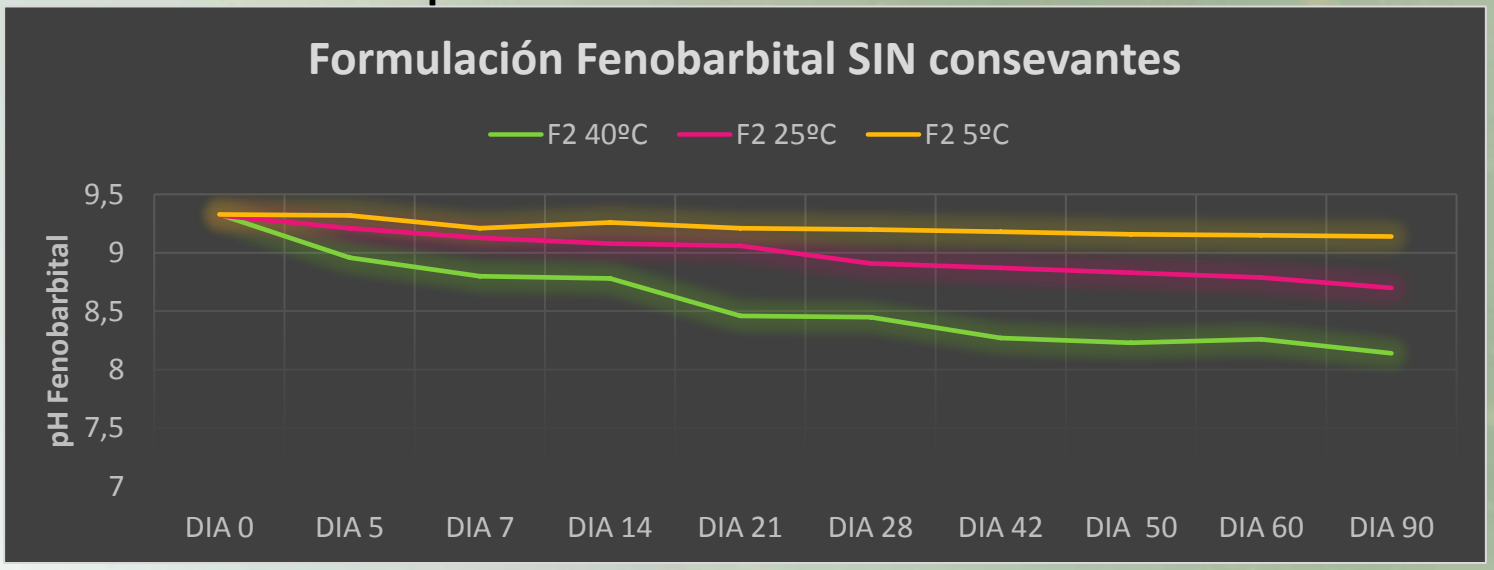
Control Visual

FÓRMULA	DIA 0	DIA 5	DIA 7	DIA 14	DIA 21	DIA 28	DIA 42	DIA 50	DIA 60	DÍA 90
F1 40ºC	√	P	P	P	P	P	P	P	P	P
F1 25ºC	√	√	√	√	√	P	P	P	P	P
F1 5ºC	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
F2 40ºC	√	P	P	P	P	P	P	P	P	P
F2 25ºC	√	√	√	√	P	P	P	P	P	P
F2 5º C	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√

Control del pH:F. CON CONSERVANTE



Control del pH: F. SIN CONSERVANTE



Control de la osmolalidad fenobarbital

Osmolalidad (mOms/Kg-H_2O)	Día 0	Día 90
F1 40ºC	2916.66±38.83	3162.5±17.67
F1 25ºC		3115±28.28
F1 5ºC		3052.5±38.99
F2 40ºC	2676.66±5.77	3027.5±24.78
F2 25 ºC		2957.5±38.89
F2 5ºC		2850.55±17.67

Estabilidad microbiológica

CERRADOS	Día 0	Día 7	Día 14	Día 28	Día 42	Día 60	Día 90
F1 40ºC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
F1 25ºC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
F1 5ºC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
F2 40ºC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
F2 25ºC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
F2 5ºC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

ABIERTOS	Día 0	Día 7	Día 14	Día 28	Día 42
F1 40ºC	✓	✓	✓	✓	✓
F1 25ºC	✓	✓	✓	✓	✓
F1 5ºC	✓	✓	✓	✓	✓
F2 40ºC	✓	✓	✓	✓	✓
F2 25ºC	✓	✓	✓	✓	✓
F2 5ºC	✓	✓	✓	✓	✓

Consideraciones generales del estudio

- La reacciones de degradación del fenobarbital en estas formulaciones son termodependientes e independientes del conservante.
- Por debajo de un pH=9 se produce la precipitación del p.a. en paralelo con la degradación del principio activo.
- La osmolalidad de las formulaciones es bastante alta (>2500 mOsm/kgH_2O)→ recomendar diluir la dosis antes de administrarla
- Destacar que la cantidad de glicerina (10%) ha sido suficiente para demostrar la estabilidad de las formulaciones refrigeradas durante 90 días. (Fenobarbital se hidroliza en agua a ureidinas y diaminas).
- La ausencia de propilenglicol en la fórmula como cosolvente la hace apta para todos los grupos de edad.

Conclusiones Fenobarbital

- Se han desarrollado dos soluciones orales de FENOBARBITAL SÓDICO 10 mg/mL a partir de materias primas.
- Se ha demostrado la estabilidad fisicoquímica y microbiológica durante 90 días, si estas se mantienen refrigeradas.
- Una vez abiertas, la estabilidad fisicoquímica y microbiológica se demostró al menos durante 42 días en condiciones de refrigeración.

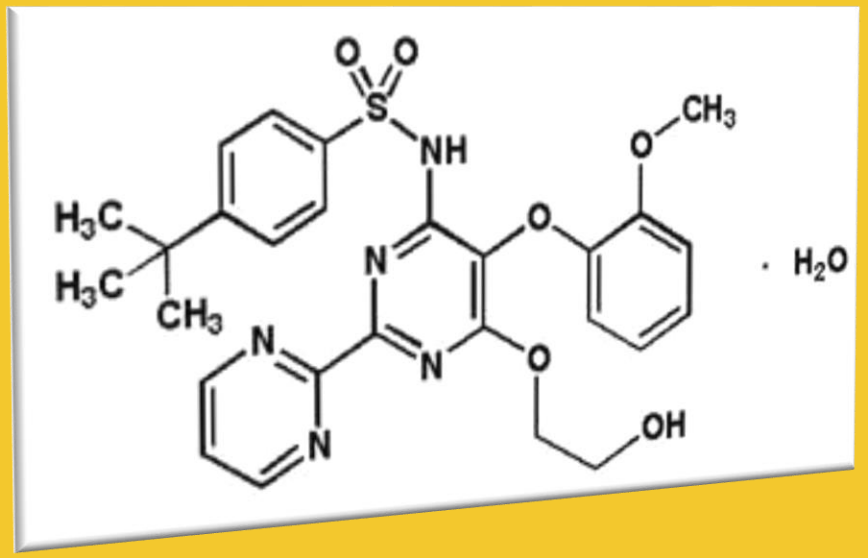
Gracias

IX SYMPOSIUM
UNIFICACIÓN DE CRITERIOS
EN
FORMULACIÓN PEDIÁTRICA
"RESPUESTAS EFICACES Y SEGURAS"
SEVILLA - VIERNES 21 DE ABRIL DE 2017
www.formulistasdeandalucia.es

HOSPITAL
JUNTA DE ANDALUCIA
CONSEJERIA DE SALUD

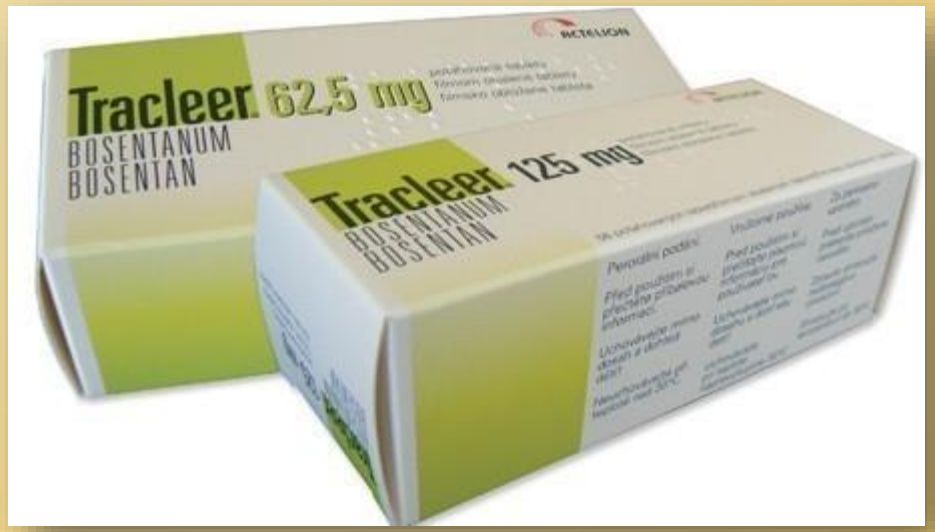
Validación Galénica de Bosentán Suspensión Oral

Javier Martínez Turrión
Hospital Universitario Virgen del Rocío



Introducción: necesidad de una nueva formulación de Bosentán

- Bosentán: antagonista de los receptores de Endotelina A y B que disminuye la resistencia vascular pulmonar. Utilidad en Hipertensión Pulmonar.
- Dosis de mantenimiento en pediatría: 2 mg/Kg c/12h (>2 años). Necesidad de una formulación líquida.
- Especialidades comercializadas (comprimidos de 62,5 mg y 125 mg).



Introducción: necesidad de una nueva formulación de Bosentán

Artículo sobre la elaboración de suspensión de Bosentán a partir de capsulas y excipientes comerciales:

Hosp Pharm 2016;51(5):389-395
2016 © Thomas Land Publishers, Inc.
www.hospital-pharmacy.com
doi: 10.1310/hpj5105-389

Stability of an Extemporaneously Compounded Oral Suspension of Bosentan

Alina Malik, PharmD[*]; *Gregory Gorman, PhD*[†]; *Lori Coward, BS*[‡]; *and John J. Arnold, PhD*[§]

Introducción: necesidad de una nueva formulación de Bosentán

Comercialización de Bosentán en polvo

Simplificación de la Formulación

- Menores costes
- Menos excipientes

PROBLEMAS

- Excipientes comerciales
- Características del Bosentán

Excipientes comerciales:

La fórmula descrita se utilizo como vehículo suspensor una mezcla 1:1 de FlavorPlus ® y FlavorSweet®

FlavorSweet: (pH 4,5-5)
1. Sucrose
2. Purified water
3. Glicerina
4. Sorbitol
5. Saborizante
6. FD&C red #33
7. FD&C yellow #6
8. buffered with sodium phosphate and citric acid
9. preserved with potassium sorbate and methylparaben

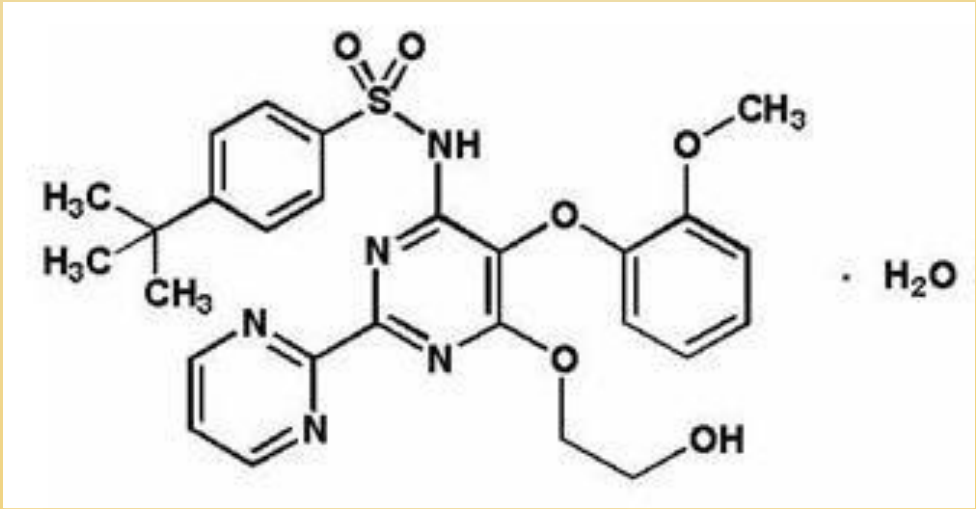
Jarabe Simple

FlavorPlus: (pH 3,5-4)
1. Purified water
2. microcrystalline cellulose
3. carboxymethylcellulose sodium
4. xanthan gum
5. carrageenan
6. buffered with sodium phosphate and citric acid
7. preserved with potassium sorbate and methylparaben.

Carboximetilcelulosa 1%

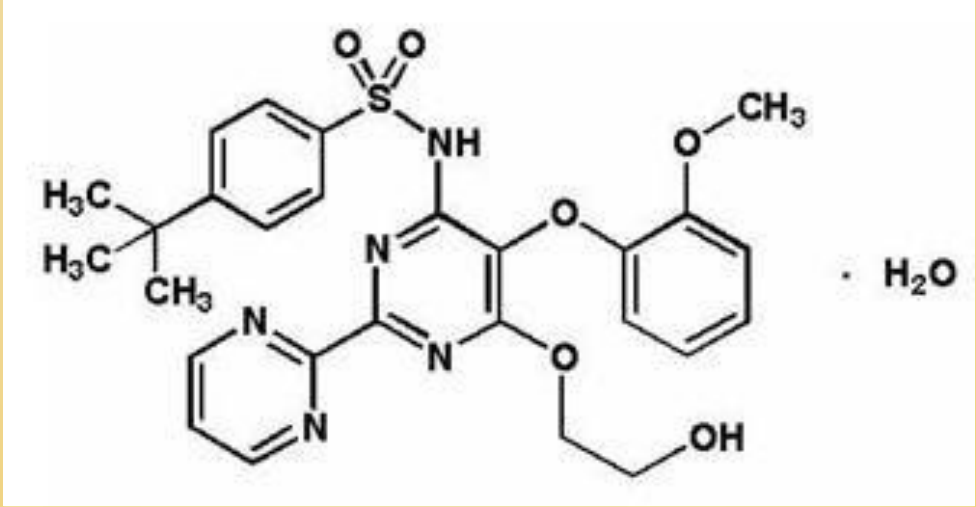
Características del Bosentán:

- **Peso molecular (bosentán monohidrato):** 569.614 g/mol
- **Acidez:** ácido débil (pKa: 5,8)
- **Solubilidad:** Poco soluble en agua (1 mg/100 mL) que se incrementa con el Ph (43 mg/100 mL a Ph7,5)
- **LogP:** 3.7 (Carácter lipófilo)



Características del Bosentán:

- **Dos estados:**
  - **Bosentán Monohidrato:** En ficha técnica de varias marcas, en boletín de análisis de Bosentán polvo (Acofarma®)
  - **Bosentán Base:** En ficha técnica de Bosentán Kern Pharma®.



Primera Aproximación:

Suspensión 6,25 mg/mL de Bosentán monohidrato

- Se hicieron los cálculos en bosentán monohidrato (al igual que en el artículo original)
- Vehiculo diluyente: Mezcla 1:1 de Jarabe simple y Carboximetilcelulosa 1%

Comportamiento del Bosentán en Suspensión:

1. Dificultad para la dispersión en vehiculo

Agente Humectante:

2. Sedimentación del principio activo

2 planteamientos:

- Aumentar la viscosidad de la suspensión
- Controlar el pH

Soluciones para evitar la sedimentación de la suspensión

- Viscosizar la suspensión con Carboximetilcelulosa al 2%:
  - Método clásico para evitar la precipitación de partículas en suspensión
  - Excipientes comerciales con alta viscosidad

- Tamponar la suspensión con buffer citrato:
  - La solubilidad del Bosentán varía con el pH
  - Los excipientes comerciales estaban tamponados (FlavorPlus ® pH 3,5-4 y FlavorSweet® pH 4,5-5, pH de la mezcla 1:1 ≈ 4-4,5)

¿Cuál de las dos opciones es la mejor?

VALIDACIÓN GALÉNICA

Validación Galénica

Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria, Versión 2014:

La validación galénica tiene como objetivo asegurar la calidad del producto final durante todo el período de validez, en su acondicionamiento y cumpliendo las indicaciones de conservación

Estudios galénicos para suspensiones:

1. Redispersabilidad
2. Homogeneidad tras agitación
3. Ausencia de agregados en el periodo de validez
4. Características organolépticas
5. pH

Validación Galénica

Anexo III: Matriz de Riesgo para la Estabilidad de Preparaciones No Estériles

MATRIZ PREPARACIONES NO ESTÉRILES	
Proceso de preparación	
• Redispersión o dilución de medicamentos sólidos para su posterior dosificación parcial o en forma multidosis. • Preparaciones que requieran dispositivos y operaciones especiales durante su preparación o administración. • Preparaciones que requieran cálculos complejos con conversión de unidades (mg-mmol, mg-%) para determinación de dosis y concentración. • Reconstitución y dilución de preparaciones líquidas extemporáneas o multidosis utilizando diferentes diluyentes o volúmenes no indicados en ficha técnica/prospecto o en bibliografía • Mezclas de más de 2 medicamentos en solución, suspensión o emulsión sin datos de estabilidad. • Proceso de preparación unitaria que dura más de 20 minutos.	C
• Redispersión o dilución de medicamentos sólidos para administración extemporánea en forma líquida no indicada las instrucciones en el prospecto o ficha técnica siempre que se administre todo el contenido. Uso total. • Preparaciones que requieren cálculos sencillos. • Proceso de preparación unitaria que dura entre 5 y 20 minutos.	B
• Reconstitución y dilución sencilla de preparaciones líquidas extemporáneas o multidosis siguiendo ficha técnica/prospecto con dispositivos o indicaciones del volumen fijo de reconstitución (vasos, frascos, jeringas orales, enemas) y con concentración conocida. • Preparaciones que no requieren cálculos. • Proceso de preparación unitaria que dura menos de 5 minutos	A
Vía de administración de la preparación	
• Mucosas internas, vía vaginal o intranasal.	C
• Vía oral, bucal, sublingual o rectal. Sondas u ostomías.	B
• Vía tópica, transdérmica sobre superficie o piel intacta.	A

Perfil de seguridad del medicamento	
• Potencialmente letales en caso de sobredosis. • Vesicantes, irritantes, corrosivos, con potencial mutagénico, carcinogénico o infeccioso.	C
• Estrecho margen terapéutico. • Alta incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración. • Medicamentos de ensayo clínico o de especial control médico (opiáceos).	B
• Demás (sin potencial tóxico, amplio margen terapéutico y baja incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración)	A
Cantidad de unidades preparadas	
• Para más de 25 pacientes	C
• Entre 25 y 2 pacientes	B
• Para 1 paciente	A
Vulnerabilidad de la preparación	
• Sustancias de alto riesgo de contaminación microbiológica que requieren manipulación en ambiente controlado para uso multidosis. • Formas farmacéuticas complejas de liberación modificada.	D
• Medicamentos con alto riesgo de inestabilidad fisicoquímica, higroscópicos, riesgo de oxidación, riesgo de precipitado, agregación, degradación pH dependiente, solubilización dificultosa o lenta, coloraciones, separación de fases. • Sistemas inestables emulsiones y suspensiones a partir de solidos que requieren validación galénica para poblaciones vulnerables. • Preparaciones cuya información de estabilidad no está disponible.	C
• Preparados de bajo riesgo de contaminación para uso multidosis. • Información de estabilidad y conservación publicada en estudios validados, ficha técnica o prospecto. • Preparados sensibles a la luz o temperatura.	B
• Preparaciones de bajo riesgo de contaminación para uso inmediato con estabilidad conocida uso total.	A
Distribución de la preparación	
• Uso exclusivo para otros hospitales	C
• Uso combinado para el hospital que lo prepara y para otros hospitales	B
• Uso exclusivo para el hospital que lo prepara	A

Validación Galénica

Anexo III: Matriz de Riesgo para la Estabilidad de Preparaciones No Estériles

Si el conjunto de letras contiene al menos una C o tres o más B (y no contiene ninguna D), se considera una "**preparación de riesgo medio**".	Servicio de farmacia. Preparación en la zona de preparación de no estériles en sala blanca (ambiente controlado)	• Validación galénica obligatoria. • Plazo de validez según cuadro inferior o según estudios que superen los establecidos en las recomendaciones.
	Servicio de farmacia. Preparación en zona de preparación de no estériles sin sala blanca	• Validación galénica obligatoria. • Plazo de validez según cuadro inferior.

PLAZOS DE VALIDEZ		
Preparaciones no acuosas (cápsulas, comprimidos, supositorios…)		Hasta el 25% de la caducidad original, máximo 6 meses.
Preparaciones acuosas	Vía oral (soluciones, suspensiones…)	14 días a temperatura entre 2 y 8 ºC
	Vía no oral (cremas, soluciones tópicas…)	La duración del tratamiento, máximo 30 días

(1) En aquellos casos en los que un servicio de farmacia asigne plazos de validez superiores a los establecidos, deberá realizar un control de calidad galénico y de estabilidad y estar convenientemente documentadas. Las preparaciones solo pueden almacenarse a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente si no está contraindicada esa posibilidad.
(2) Las preparaciones de riesgo alto deben someterse a un doble chequeo antes de preparación.

Estabilidad de la suspensión: **14 días**

Primera Validación Galénica

Se elaboraron cuatro suspensiones con las diferentes modificaciones propuestas y se dejaron en nevera 14 días:

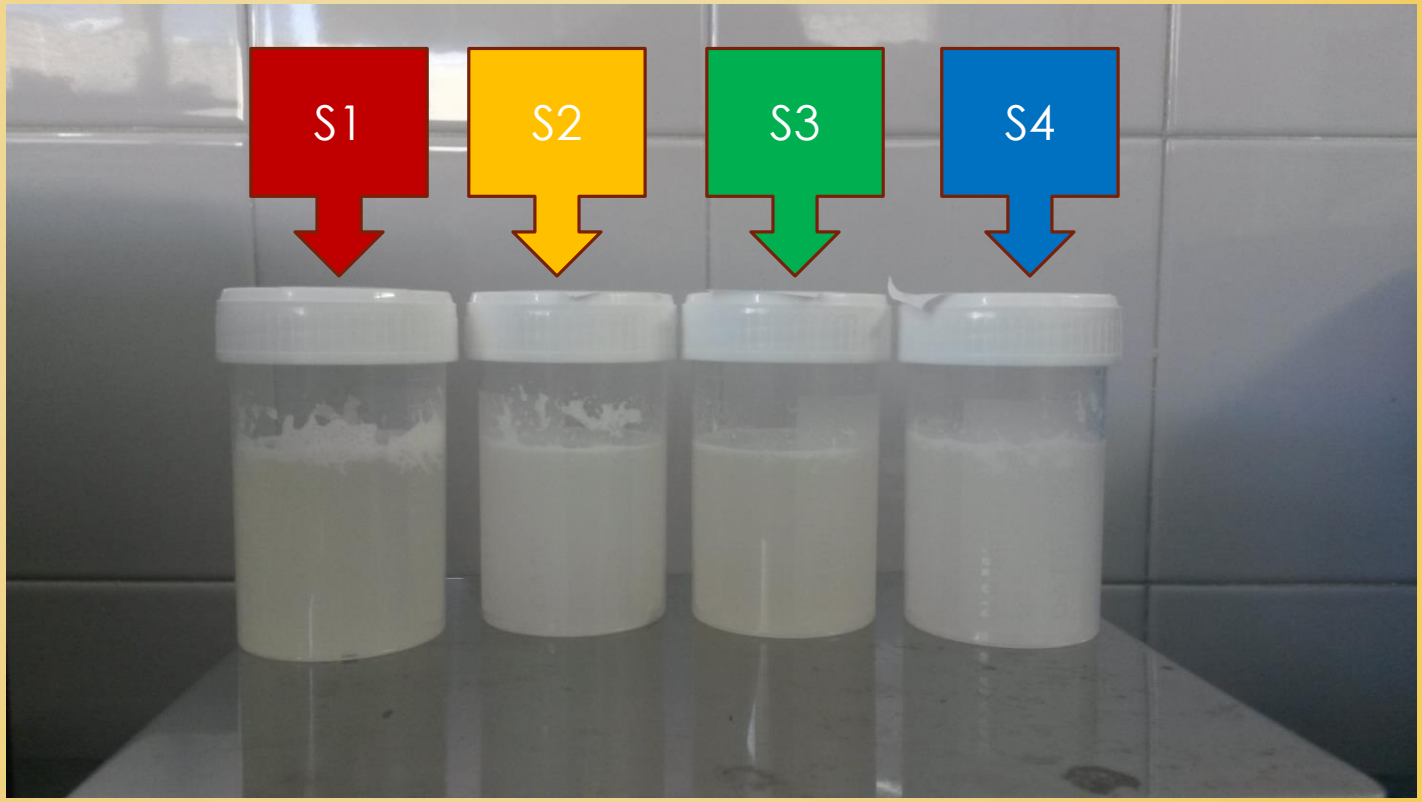
Suspensión 1 (Control): Carboximetilcelulosa 1% sin tamponar

Suspensión 2 (Viscosizada): Carboximetilcelulosa 2% sin tamponar

Suspensión 3 (Tamponada): Carboximetilcelulosa 1% tamponada con citrato

Suspensión 4 (Viscosizada y tamponada): Carboximetilcelulosa 2% tamponada con citrato

Primera Validación Galénica



Primera Validación Galénica

Conclusiones:

1. Las suspensiones con mayor viscosidad precipitan menos y se resuspenden con mayor facilidad.

1. Se observa una dispersión más fina de las partículas en las suspensiones tamponadas, aunque no está totalmente claro que el efecto se deba al control de pH.

Limitaciones:

1. Medición del pH (tiras reactivas)
2. Falta de otros parámetros
3. No determinación de la concentración de p.a.

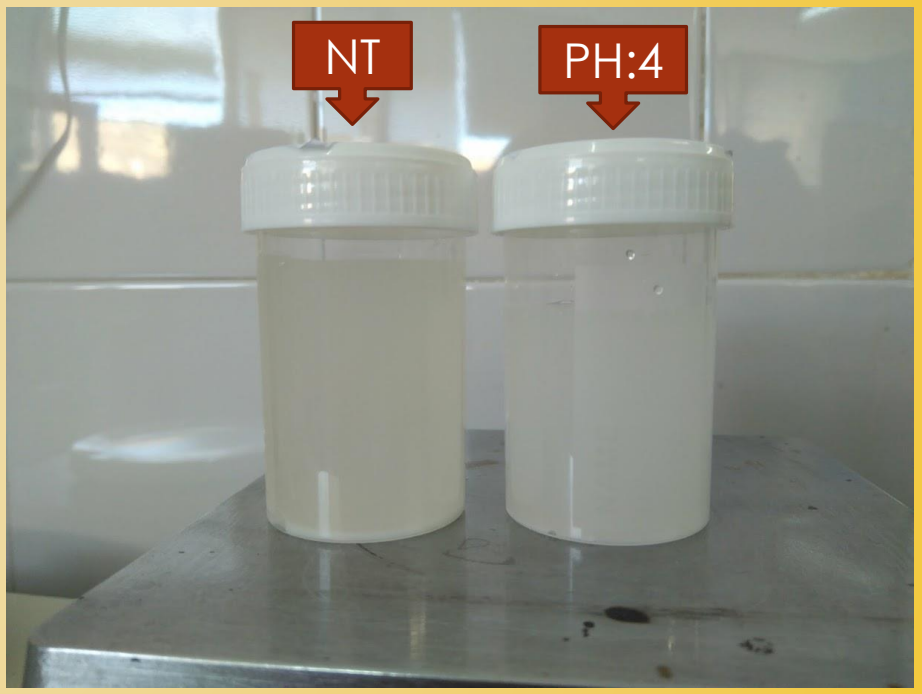
Segunda Validación Galénica

Solo dos suspensiones (tamponada y sin tamponar)

Medición de pH mediante pH-metro.

Seguimiento durante 14 días.

DETERMINACIONES DE PH DURANTE EL ESTUDIO					
	D2	D5	D7	D12	D14
No Tamponada	5,22	6,2	6	5,8	6,2
Buffer Citrato	4,3	4,1	4,1	4,2	4



Segunda Validación Galénica

Residuo tras Agitación

Conclusión

Suspensión 1 (Control): Carboximetilcelulosa 1% sin tamponar

Suspensión 2 (Viscosizada): Carboximetilcelulosa 2% sin tamponar

Suspensión 3 (Tamponada): Carboximetilcelulosa 1% tamponada con citrato

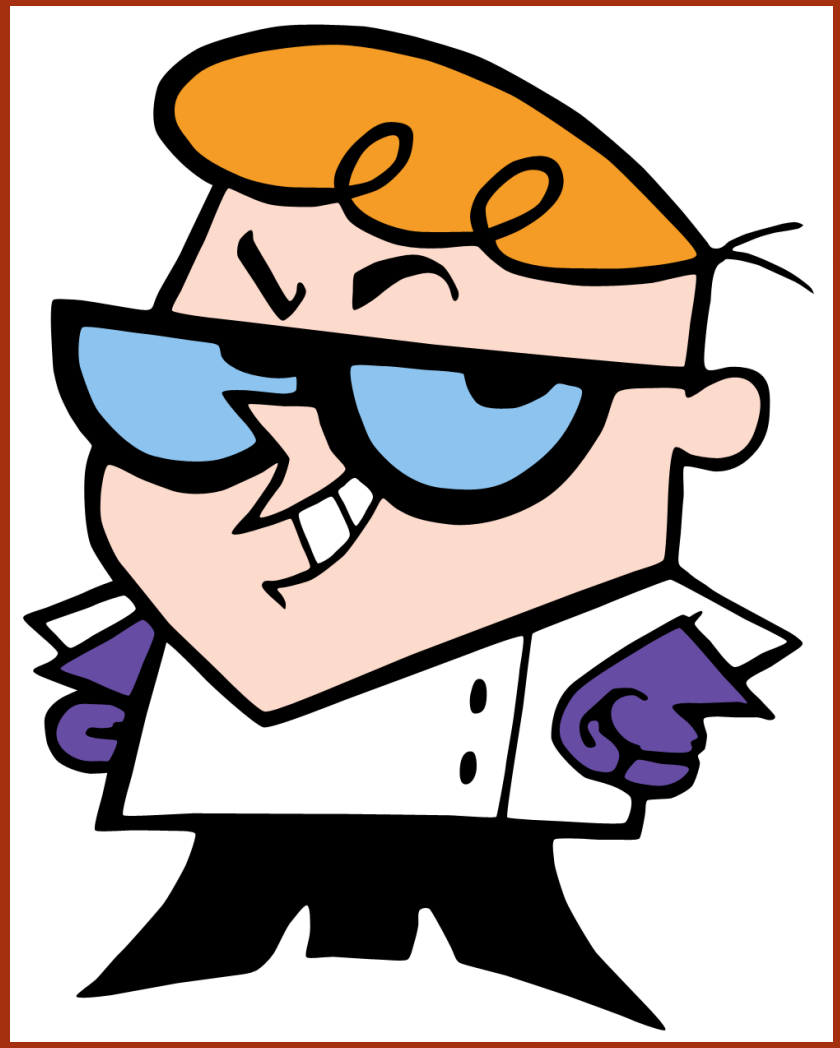
Suspensión 4 (Viscosizada y tamponada): Carboximetilcelulosa 2% tamponada con citrato

Futuras Determinaciones

- Determinación de concentración por HPLC.
- Ampliar caducidad a 28 días.
- Correcciones Organolépticas (si fuera necesario)

¿Otras opciones para mejorar la formulación?

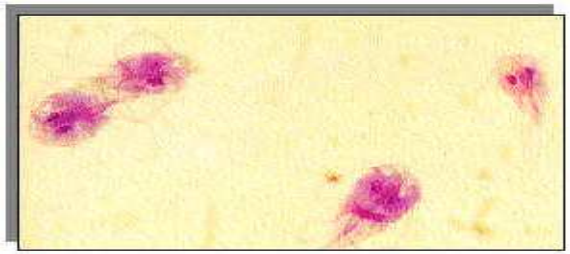
MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN



Javier Martínez Turrión
jamaturr@gmail.com

Formulación Magistral en Oftalmología Pediátrica:

Colirio de Medroxiprogesterona, a propósito de un caso



Marta Moleón Ruiz

Farmacia Hospitalaria.

Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Asociación de Formulistas de Andalucía

PRESENTACIÓN DEL CASO

Niño de 7 años presenta **Queratitis por Acanthamoeba**.

» **Antecedentes**:

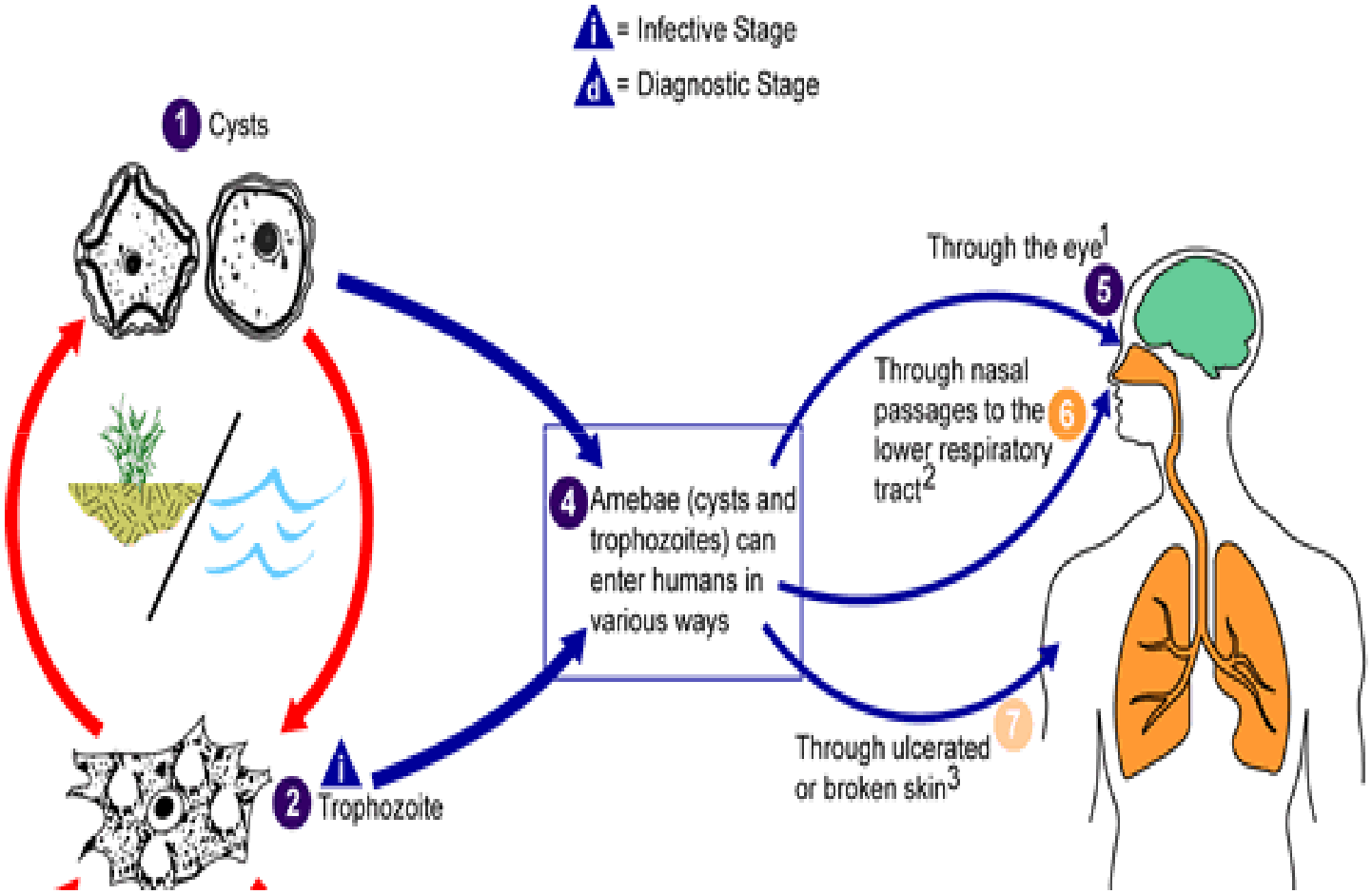
- Perforación esclerocorneal con objeto punzante
- **IQ**: sutura + lente terapéutica
- Acude a Urgencias por secreciones abundantes »
- **IQ**: Retirada de sutura y de lente y raspado cornea

→ **Absceso corneal por Acanthamoeba**

» **Síntomas**: dolor intenso, inflamación, fotosensibilidad, visión borrosa y lagrimeo excesivo.

»**Factores de riesgo**: lente terapéutica y trauma.

QUERATITIS POR ACANTHAMOEBA



TRATAMIENTO EN QUERATITIS POR ACANTHAMOEBA

1. Antimicrobianos tópicos
2. Antiinflamatorios tópicos
3. Desbridamiento o queratoplastia

Biguanida+ Diamidina → En casos refractarios: **+ Azol**

HHS Public Access
Author manuscript
Cochrane Database Syst Rev. Author manuscript; available in PMC 2016 February 24.

Published in final edited form as:
Cochrane Database Syst Rev. ; 2: CD010792. doi:10.1002/14651858.CD010792.pub2.

Medical interventions for acanthamoeba keratitis

Majed Alkharashi[1], **Kristina Lindsley**[2], **Hua Andrew Law**[2], and **Shameema Sikder**[3]

[1]Department of Ophthalmology, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia

[2]Department of Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland, USA

[3]Wilmer Ophthalmological Institute, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA

TRATAMIENTO EN QUERATITIS POR ACANTHAMOEBA

» **Pauta**:

- **Clorhexidina** 1 gta c/1h, alternando con **Propamidina**, 48h incl. noche.
- Ambos, 1 gta c/1h durante 3 días, sólo vigilia.
- Tras 2 semanas, **pauta descendente**: 4 v/dia 1º mes, 3v/d 2ºmes..

→ Mín.2 semanas para ver resultado

- **Medroxiprogesterona** colirio: 1 gta c/6h, c/8h 1º mes, c/12h 2ºmes y c/24h ult.mes.

» **Duración**: 6-12 meses (mín: 3-4 semanas)

→Reevaluar por replicación

OBTENCIÓN DE ANTIMICROBIANOS

» **Colirio de Clorhexidina 0,02%:** No comercial.

->A partir de Digluconato clorhexidina 20% y SF.

» **Colirio de Propamidina 0,1%:** No hospitalario.

->A través AEMPS

MEDROXIPROGESTERONA: MECANISMO DE ACCIÓN

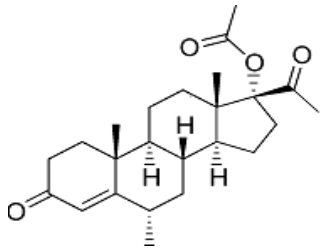
->**Esteroide** sintético relacionado estructuralmente con la progesterona. Inhibe secreción de gonadotropina hipofisaria

ovulación

» **Uso en terapéutica:**

- A nivel sistémico: anticonceptivo, coadjuvante en carcinoma endometrio,etc (Indicación aprobada)

- A nivel ocular: antiinflamatorio débil, inhibidor colagenasa.



MEDROXIPROGESTERONA: USO EN OFTALMOLOGÍA

A nivel del estroma: Inhibe colagenasa.

Acanthamoeba penetra y secreta sustancia colagenolítica; disuelve matriz → Reacción Inflamatoria.

Controversia -->Riesgo de sobreinfección bacteriana.

¿Cúando y cuánto tiempo ?

Lugar en oftalmología:

- queratitis
- queratoconjuntivitis
- procesos inflamatorios de la cámara anterior

OBTENCIÓN DE MEDROXIPROGESTERONA

1. Búsqueda en **AEMPS CIMA**:

Retirada de MEDRIVÁS®

Composición/mL: 20mg MPG + 0,5mg tetrizolina

2. Búsqueda bibliográfica: **Equivalentes terapéuticos**

FML®colirio (Fluorometolona)

OBTENCIÓN DE MEDROXIPROGESTERONA COLIRIO

» Elaboración de FM de **Medroxiprogesterona colirio 2%**, a partir de materia prima.

--> Según PNT de Farmacia Sierra Sur

»Tras elaboración: autoclavado + control microbiológico

» Nuestra 1ª vez: Observación constante

OBTENCIÓN DE MEDROXIPROGESTERONA COLIRIO

- Abstract Universidad de Siena
- A partir de Depo-progevera®:

Medroxiprogesterona acetato 150mg/mL inyectable

- Excipientes

Polietilenglicol
Polisorbato 80
Cloruro sodio
Metilparaben
Propilparaben
Agua

1 ó 2mL de solución comercial hasta 15 mL con SF.

OBTENCIÓN DE MEDROXIPROGESTERONA COLIRIO

- Suspensión
- Validación físicoquímica:

	Osmolaridad (mOsm/L)	PH
MPG 1%	283	6,39
MPG 2%	289	6,47

EVOLUCIÓN DEL PACIENTE

- Al mes se cubrió la úlcera.
- Actualmente no existen signos de inflamación ni infección.
- Pauta descendente del tratamiento antimicrobiano.
- Pendiente de transplante de córnea.

GRACIAS POR VUESTRA APORTACIÓN

marta.moleon.sspa@juntadeandalucia.es
955012904

COLIRIO DE MEDROXIPROGESTERONA 2%

DISEÑO Y VALIDACIÓN GALÉNICA

José Manuel Manzanares
FARMACIA SIERRA SUR

SierraSur FARMACIA

INDICACIONES

Por vía oftálmica tiene un efecto antiinflamatorio más débil que los corticoides, pero se usa en procesos inflamatorios en los que no se quiere que afecte a la reparación del estroma corneal (acción inhibidora de la colagenasa) o cuando se quiere evitar un aumento de la presión intraocular, por ejemplo en el tratamiento de queratoconjuntivitis cicatricial, lesiones corneales, queratitis herpética necrotizante, y procesos inflamatorios de la cámara anterior.

COLIRCUSÍ MEDRIVAS

COMPOSICIÓN:

MEDROXIPROGESTERONA ACETATO 2%

TETRIZOLINA 0,05 %

FUERA DEL MERCADO

TETRIZOLINA (descongestivo)

MEDROXIPROGESTERONA 2%
DISEÑO GALÉNICO

MEDROXIPROGESTERONA ACETATO

Sinónimos: Metilacetoxiprogesterona. Metipregnona.

Formula Molecular: C24H34O4

Peso Molecular: 386,52

Datos Físico-Químicos: Polvo cristalino, blanco o casi blanco. Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en cloruro de metileno, soluble en acetona, bastante soluble en etanol al 96 %. Punto de fusión: 207 – 209 ºC. Rotación óptica: +61,0° (cloroformo). Absorción UV máx.: 240 nm (etanol).

MEDROXIPROGESTERONA 2% **SUSPENSIÓN** NO SOLUCIÓN

Componentes	
Medroxiprogesterona acetato	2%
Tween 80	10 %
EDTA disodico	0,01 %
Cloruro sódico	0,45 %
Cloruro de benzalconio al 0,5% en solución acuosa	2 %
Agua para inyectable csp	10 ml

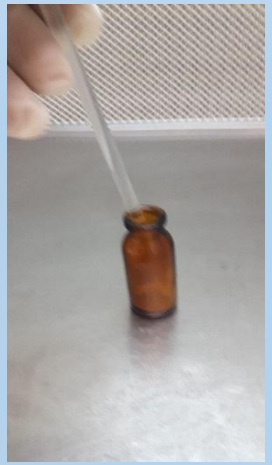
MEDROXIPROGESTERONA 2% ESTERILIZACIÓN

MEDROXIPROGESTERONA 2%
DISEÑO GALÉNICO

1º)
MEDROXIPROGESTERONA Y TWEEN 80

Esterilizar en autoclave 1 atm 121 º 20’

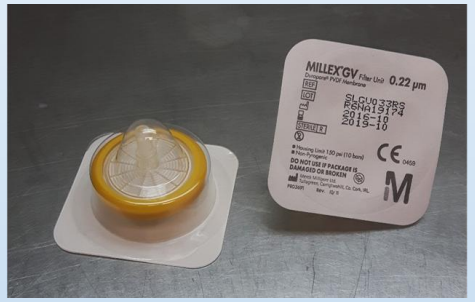
2º)
AÑADIR EL TWEEN A LA MEDROXIPROGESTERONA Y HACER UNA PASTA CON LA AYUDA DE UNA VARILLA ESTERILIZADA



MEDROXIPROGESTERONA 2% DISEÑO GALÉNICO

3º)

En vaso de precipitado estéril y en campana de flujo laminar, disolvemos el resto de componentes en agua para inyectable y se filtra por filtración desgerminizante 0,22 micras

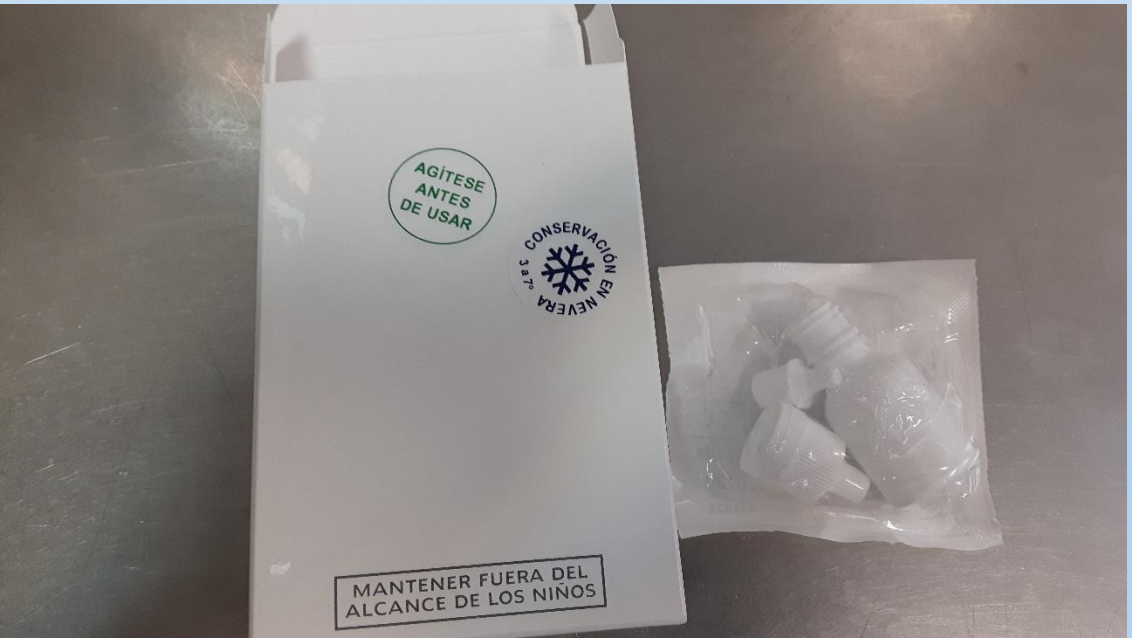


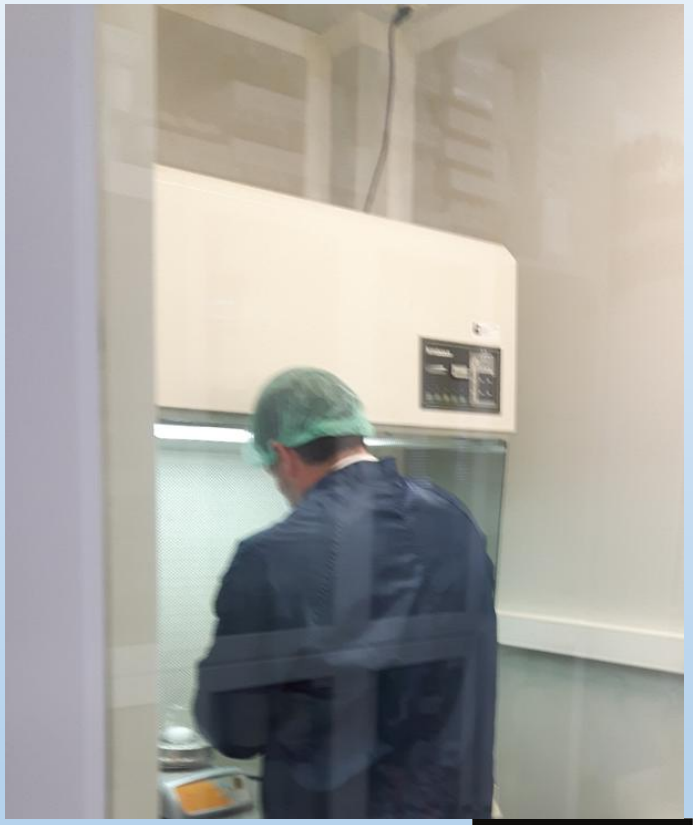
4º)

Añadir en agitación sobre el vaso de precipitado con el material filtrado, la pasta de medroxiprogesterona homogénea

MEDROXIPROGESTERONA 2%
DISEÑO GALÉNICO

5º)
ENVASAR EN FRASCO DE COLIRIO OPACO ESTÉRIL





ROTULAR AGITAR ANTES DE USAR

MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN

José Manuel Manzanares
FARMACIA SIERRA SUR

laboratorio@farmaciasierrasur.com

SierraSur FARMACIA

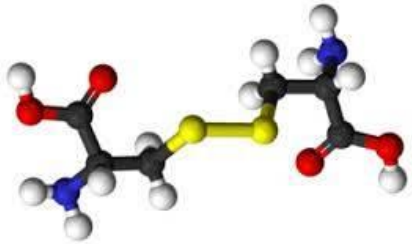
HOSPITALES UNIVERSITARIOS
Virgen del Rocío

Formulación Magistral en Oftalmología Pediátrica Colirio de Cisteamina.

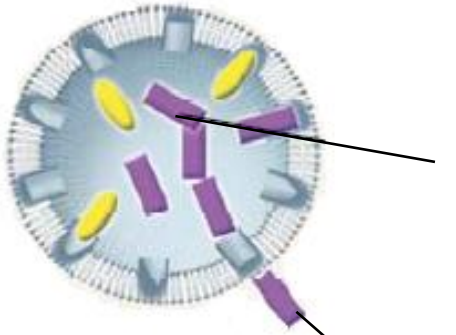
Laura Poyatos Ruiz
Adela García-Avello
Sevilla, 17 de abril de 2017

Introducción

- **Definición:** la cistinosis es un trastorno **genético**, con transmisión **autosómica recesiva**, muy infrecuente, que causa la acumulación del aminoácido **cistina** en las células, formando depósitos que se pueden acumular y dañar las células.
- **Cistina:** aminoácido dimérico formado por la oxidación de dos residuos de cisteína que se enlazan de forma covalente para formar un puente **disulfuro**.

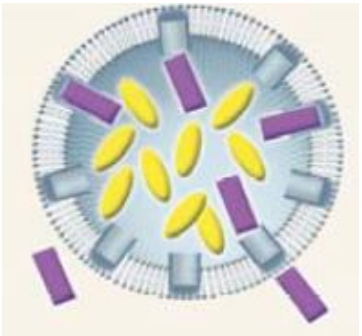


Patogénesis.



Lisosoma normal

Las células cistinóticas contienen de 50 a 100 veces más de cistina que las normales.



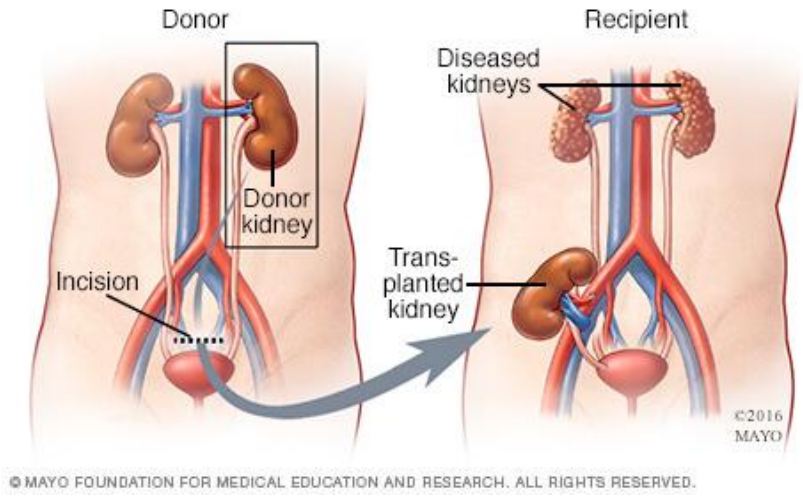
Lisosoma cistinótico sin tratar

- Defecto en el sistema de transporte de la cistina desde el interior de los lisosomas al citosol.

- Acumulación de cistina (poco soluble) en los lisosomas => depósitos de cistina.

- Disfunción celular y alteración progresiva de **los tejidos => destrucción de células**

- Los depósitos de cistina afectan negativamente a **muchos sistemas en el cuerpo**, especialmente a los **riñones** y los **ojos**.



→ Lista de órganos afectados:

1. Riñón
2. Ojos
3. Tiroides
4. Páncreas
5. Gónadas
6. Sistema Nervioso Central
7. Músculos
8. Hígado

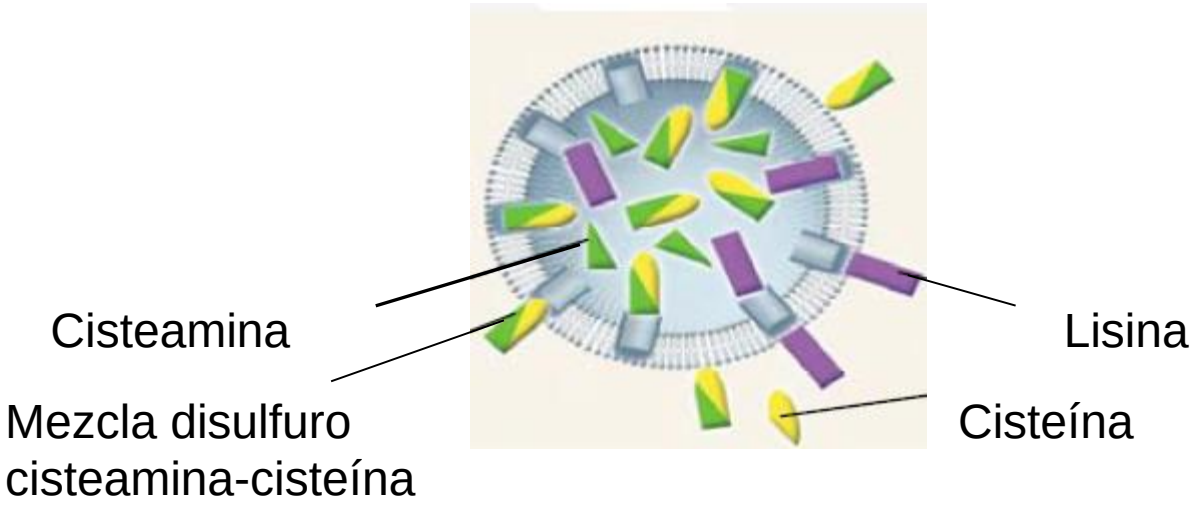
- Con la prolongación de la esperanza de vida en los pacientes con cistinosis gracias a los trasplantes renales, los pacientes de mayor edad presentan una importante fuente de **morbilidad por síntomas oculares**.

Sintomatología.

- Fotofobia
- Lagrimeo
- Blefaroespasmo
- Úlceras en la córnea (queratitis)
- Reducción de la agudeza visual
- Retinopatía atrófica
- Ceguera

Cisteamina. Mecanismo de acción.

- Sustancia blanca y cristalina, capaz de entrar en los lisosomas y participar junto con la cistina en una reacción de **disulfuración**, que produce compuestos capaces de **salir del lisosoma**, usando **transportadores diferentes** al cistiónico defectuoso.



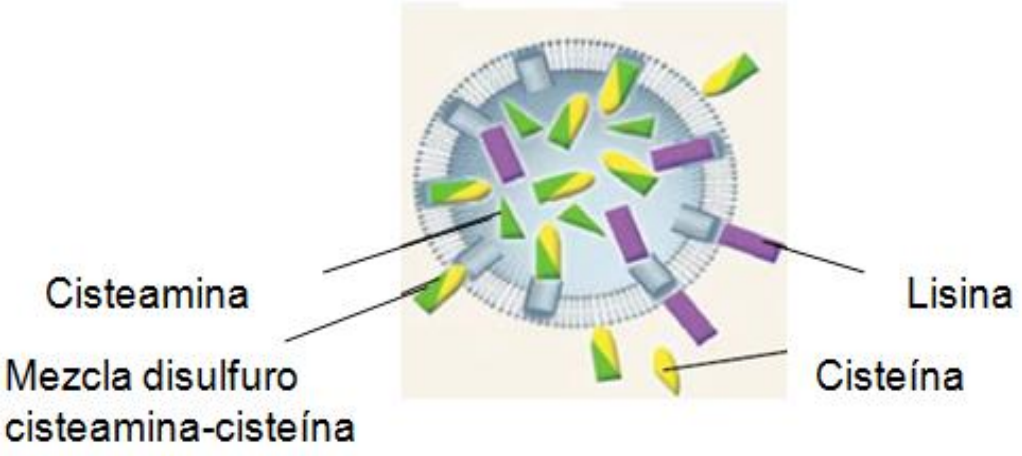
Modo de acción:

1. La cisteamina penetra en los lisosomas

2. La cisteamina se combina con la cisteína (Cistina = 2Cisteínas)

3. La **mezcla de disulfuro de cisteamina** y **cisteína** puede pasar a través de la membrana mediante el transportador del aminoácido lisina

   = > la concentración de cistina se reduce en los lisosomas



Tratamiento:

- El tratamiento de la cistinosis se basa principalmente en paliar los síntomas derivados de la **afectación renal** y en el tratamiento específico con **cisteamina**, como **deplector** de cistina.

- El tratamiento de los **depósitos corneales** de cistina se basa, además del tratamiento **sintomático** con **lágrimas** artificiales y **suero fisiológico**, en la administración de formulaciones magistrales de **cisteamina** en forma de **colirio**.

Formulación de colirio de Cisteamina

- Se prepara en farmacias formuladoras y servicios de farmacia de hospitales.
- Su concentración varía entre el **0,1% y 1,23%,** aunque la que mayor evidencia en términos de eficacia ha demostrado es la concentración **de 0,55%.**
- La pauta habitual de administración es una gota en cada ojo **cada 1-4 horas** durante las horas diurnas.
- Esta pauta **dificulta la adherencia** al tratamiento, especialmente en edades tempranas.

Formulación actual: colirio Cisteamina 0,55%

COMPOSICIÓN

1. Cisteamina clorhidrato ..... 55 mg
2. Solución de NaCl 0.9 % ..... 7 mL
3. Solución de EDTA Na 0.033% ..... 3 mL

MODUS OPERANDI

1. Disolver el clorhidrato de cisteamina en la mezcla de soluciones.
2. En CFLH filtrar la solución a través de un filtro de 0.22 µ y envasar en un frasco de colirio.

Cistadrops®

- El 13/10/ 2016 el Comité de Medicamentos y productos de uso humano (CHMP) emitió opinión positiva para **mercaptamina** en el tratamiento del depósito de cristales cornéales de cisteína en adultos y niños a partir de 2 años con cistinosis.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Cistadrops®

- La dosis recomendada es de **una gota en cada ojo, 4 veces al día** durante las horas de vigilia.

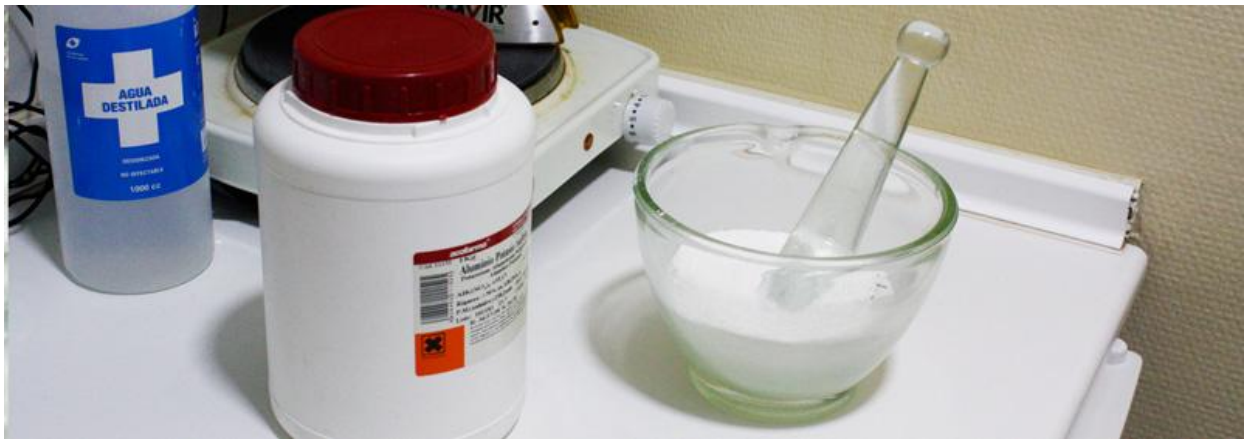
  La dosis podría disminuirse progresivamente, hasta una dosis diaria mínima de 1 gota en cada ojo, dependiendo de los resultados de los exámenes oftalmológicos realizados.

- Inconvenientes:

1. **Precio elevado** (925,6 €*)
2. Caducidad: 7 días tras la apertura.

*No se dispone de precio oficial en el SNS. Este es el precio actual de adquisición a través de la gestión de medicamentos en situaciones especiales (

¿Existe alguna fórmula magistral alternativa?



Formulaciones de cisteamina: evidencias disponibles.

1. B. Buchan et al. / International Journal of Pharmaceutics 392 (2010) 192–197.

Diferentes geles testados.

Gel	Concentration of Carbomer 934 (% w/w)	No active	Phenylalanine conjugate 0.5% (w/w)[a]	Cysteamine free base 0.5% (w/w)	Cysteamine hydrochloride 0.5% (w/w)
1	0.1	•			
2	0.5	•			
3	0.1		•		
4	0.5		•		
5	0.1				•
6	0.5				•
7	1.0	•			
8	1.0		•		
9	1.0			•	
10	1.0				•

[a] Cystamine–phenylalanine required ethanol as a cosolvent to dissolve.

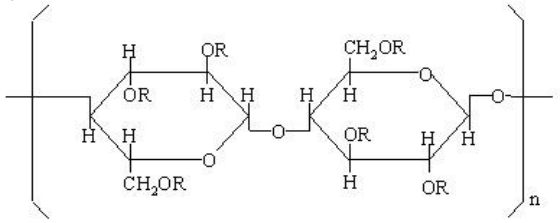
- **B. Buchan et al.** concluyeron que la formulación de **Carbomer 934** junto con cisteamina clorhidrato (CH) presentaban las carácterísiticas idóneas para permanecer una mayor tiempo en la superfice corneal, gracias a su capacidad de **bioadhesión**, **liberación** de la sustancia activa de la matriz y a la **conservación** de la **estructura** del **gel**.

2. S. Bozdag˘ et al. / European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 70 (2008) 260–269

- En primer lugar, se testaron soluciones de **Carbopol 940** y **Carbopol 980** al 0.1%, 0.5%, y 2.0% .

- La evaluación mostró que las **estructura viscosa se destruía** y el **pH decrecía** con la adicción de fosfato monosódico y la sustancia activa (cloruro de cistemina).

- Se eligió **Hidroxipropilmetilcelulosa** (**HPMC**) como agente **gelificante** dada su compatibilidad con el resto de sustancias que formaban la formulación.



n=polymer degree, R=−H, −CH_3, $+CH_2CH(CH_3)O+_xH$, $(CH_2CH(CH_3)O+_xCH_3$

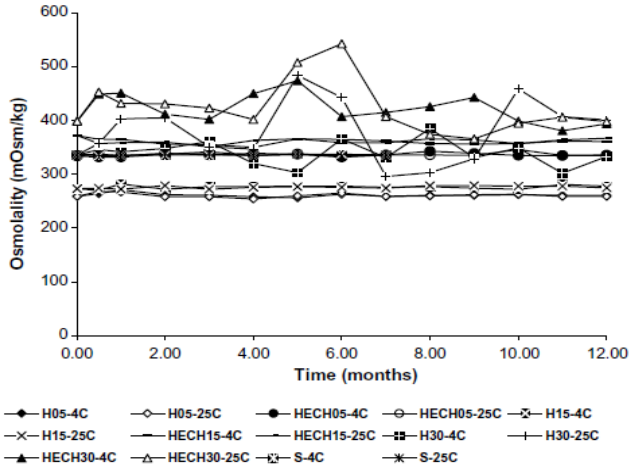
→Se formularon soluciones de:

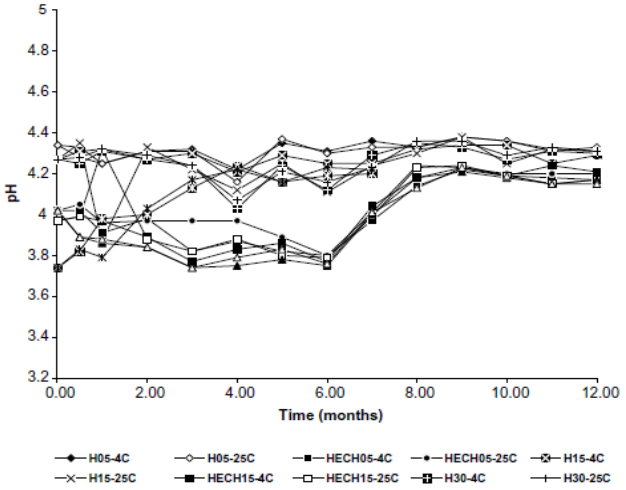
- HPMC al 0.5%, 1.0%, 1.5% and 3.0%, w/v → *gelificante*
- fosfato monosódico (1,85%) → *regulador pH*
- edetato sódico (EDTA) al 0,1% → *potencia penetración p.a.; conservante*
- cloruro de benzalconio (0,01%) → conservante
- Agua (20-30%)

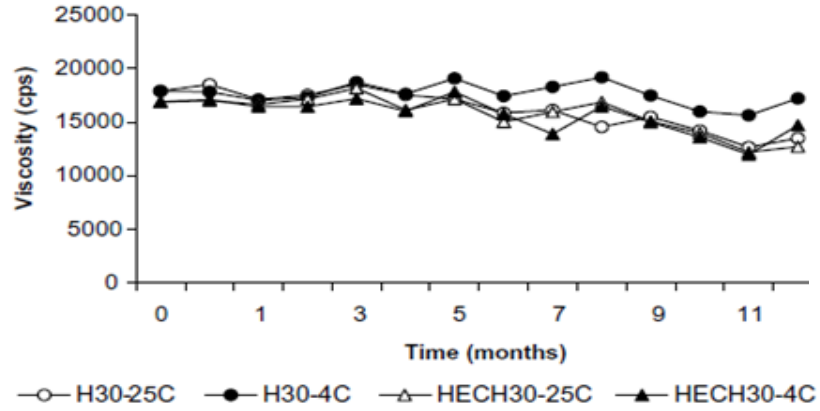
→La dispersión se hizo con agitación vigorosa a 80-90°C.

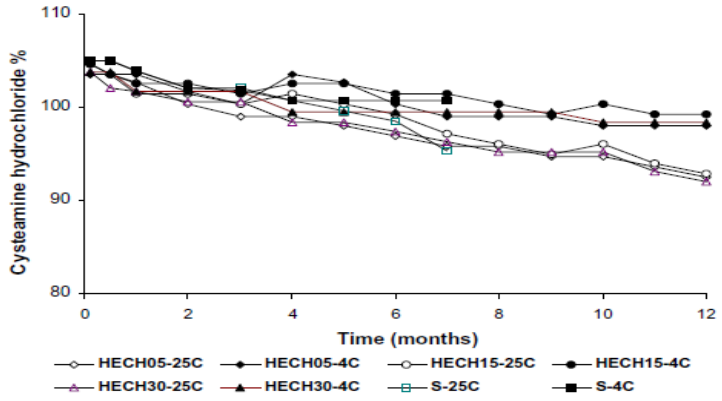
→ Esta solución se esterilizó por autoclave a 121°C durante 20 minutos y posteriormente se añadió el principio activo (termolábil).

- Se evaluaron la **osmolaridad**, **pH**, **viscosidad** y el **contenido de CH** en los días 0, 15, 30 y cada mes durante un año para cada muestra.









- También se evaluó la **tolerabilidad ocular** en ojos de animales y voluntarios sanos.

Ocular presentations	Scores
A – Conjunctival edema (Chemosis)	
Absent	0
Any swelling	1
Prominent swelling along with partial lid eversion	2
Swelling with half-closed lids	3
Swelling with totally closed lids	4
B – Redness in conjunctiva	
Absent	0
Abnormal conjunctival injections	1
More diffuse and deeper hyperaemia, separate vessels can not be seen easily	2
Diffuse and dense hyperaemia	3
C – Secretion	
Absent	0
Any abnormal secretion	1
Secretion leading to wet eye lashes closer to lids	2
Secretion leading to wet lids and whole periorbital areas	3
D – Corneal opacity	
Absent	0
Scattered or diffused areas – details of the iris discernible	1
Easy discernable, transparent areas, detail of the iris slightly darkened	2
Opalescent areas, no details of the iris discernible, size of the pupil barely discernible	3
Opaque cornea, iris not discernible	4
E – Iris involvement	
Absent	0
Pronounced deep folds, congestion, deep swelling, circumcorneal injection, the iris still reacts to light	1
No response, haemorrhage, marked destruction	2

→**S. Bozdag˘** et al. concluyeron:

1. Las soluciones de HPMC no vieron afectada su viscosidad por la adicción de CH.
2. Los estudios de estabilidad revelaron que una **descomposición más rápida a 25 ° C** respecto a 4 ° C.
3. Se observaron **aumentos** de **pH** tanto a 4 como 25 ° C a los12 meses, mientras que la **osmolaridad** se mantuvo **constante**.
4. **No** hubo **cambios** significativos en la **viscosidad** en ninguna de las condiciones.
5. **No** se detectó **irritación** ocular en ningún animal o sujeto.

3. Fernández Ferreiro A. et al.

CLASIFICACIÓN: **FARMACOTECNIA**

30. EVALUACIÓN DE LA BIOPERMANENCIA OCULAR «IN VIVO» DE TRES FORMULACIONES OFTÁLMICAS DE CISTEAMINA CLORHIDRATO

AUTORES: Fernández Ferreiro A, Luaces Rodriguez A, Vieites Prado A, González Barcia M, Lamas Díaz MJ, Otero Espinar FJ.
Complexo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela. C/ A Choupana s/n. A Coruña. España

OBJETIVO: La cistinosis es una enfermedad autosómica recesiva en la que se produce una acumulación de cristales de cistina en el interior de los lisosomas en diferentes órganos, entre ellos la córnea. El tratamiento ocular se basa en la instilación de colirios de cisteamina con posologías muy incómodas para el paciente, entre 6 y 10 aplicaciones al día. El objetivo del presente trabajo es determinar el tiempo de biopermanencia in vivo de dos formulaciones magistrales de cisteamina y compararlas con el colirio comercializado en la actualidad.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio in vivo comparativo de la biopermanencia ocular de tres formulaciones oftálmicas de cisteamina. Inicialmente se elaboran dos formulaciones magistrales de cisteamina clorhidrato (Sigma Aldrich®) al 0,55%. Una de ellas se vehiculiza mediante un hidrogel con polímeros sensibles a estímulos iónicos a concentración de 0,2% (Goma Gellan al 88% y Carragenato Kappa al 12%) y la otra, con hialuronato de sodio (Acofarma®) al 0,4% disuelto en BSS ® (Balanced Salt Solution). La tercera formulación es el Cystadrops®, un colirio comercializado por Orphan Europe®.
Posteriormente, se determina la biopermanencia ocular in vivo en ratas Sprague-Dawley de las tres formulaciones oftálmicas. Para ello, a todas las formulaciones se les incorpora un colorante (Trypan Blue al 0,04%) para permitir su visualización sobre la superficie ocular. Los animales utilizados presentaban un peso comprendido entre 303-319 g y se sedaron antes de la instilación de los colirios con sevofluorano al 3% vaporizado en una mezcla de 70% de N2O y 30% de O2. Se instilan 7,5 µL de cada formulación en cada ojo, se realizan tres parpadeos manualmente, con el fin de homogeneizar la formulación, y se revierte la sedación. A continuación, y previa pseudo-anestesia, se toman imágenes de los ojos con una cámara (Integrated Standalone Digital Camera for Stereomicroscope Olympus SZ-STN) a los tiempos de 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h y 8 h post-instilación. Todos los experimentos se han realizado por duplicado.

RESULTADOS: Las tres formulaciones ensayadas presentan altos tiempos de permanencia sobre la superficie ocular, observándose la presencia de las mismas al menos durante 6 horas. En el caso de las formulaciones magistrales elaboradas en el Servicio de Farmacia, se observan biopermanencia de las mismas a las ocho horas, no observándose en el caso del Cystadrops®.

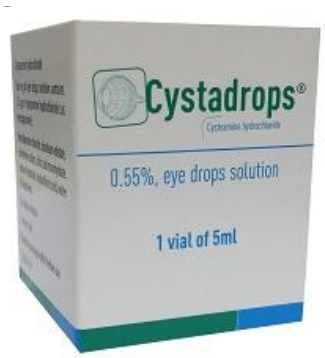
CONCLUSIONES: Los vehículos desarrollados en los Servicios de Farmacia Hospitalaria para la elaboración de las formulaciones magistrales de cisteamina presentan unas características adecuadas para mantenerse durante periodos prolongados de tiempo sobre la superficie ocular.

- Se elaboran dos formulaciones magistrales de cisteamina clorhidrato (Sigma Aldrich®) al 0,55%.

1. Una vehiculizada con **hidrogel** de **polímeros** sensibles a estímulos iónicos a concentración de 0,2% (*Goma Gellan* al 88% y *Carragenato Kappa* al 12%).

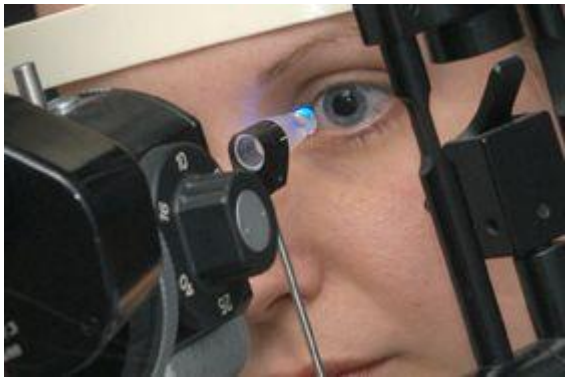
2. Otra con **hialuronato** de sodio (Acofarma®) al 0,4% disuelto en **BSS** ® (Balanced Salt Solution).

3. La tercera formulación fue **Cystadrops**



- A continuación, se determinó la **biopermanencia** ocular in vivo de las tres formulaciones oftálmicas en ratas .
- Para ello, a todas las formulaciones se les incorporó un **colorante** (Trypan Blue al 0,04%) para permitir su visualización sobre la superficie ocular.

- Posteriormente, se toman **imágenes** de los ojos a los tiempos de 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h y 8 h post-instilación. Todos los experimentos se han realizado por duplicado.



→RESULTADOS

- Las tres formulaciones ensayadas presentan **altos tiempos de permanencia** sobre la superficie ocular, observándose la presencia de las mismas al menos durante **6** horas.
- En el caso de las formulaciones magistrales elaboradas en el Servicio de Farmacia, se observan biopermanencia de las mismas a las **ocho horas**, no observándose en el caso del Cystadrops®.

Nueva propuesta de formulación elaborada en H.U.V.R. : validación galénica.

CISTEAMINA 0,55 % gel

COMPOSICIÓN

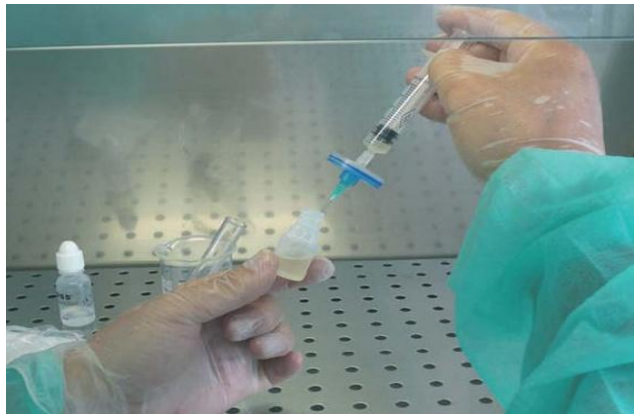
1. Cisteamina clorhidrato ..... 550 mg
2. HPMC…… .....…..500mg.
3. EDTA.NA…….....……...100mg
4. Fosfato monosodico……1850mg
5. Agua……...csp100ml

→El gel se desintegró a las 24 horas.

→ Se decidió adicionar el EDTA y fosfato una vez que esté formado el gel.

- **MODUS OPERANDI**

1. Disolver HPMC en 50ml de agua (gel de HPMC al 1%).
2. Agitar y calentar a 90°C.
3. Dejar reposar 24 horas hasta que se forme el gel.
4. Esterilizar a 121°C en autoclave durante 20'.
5. Disolver la cisteamina, EDTA, y fosfato monosódico en el resto de agua en CFLH, filtrando la solución a través de un filtro de 0.22µ y añadir al gel estéril.

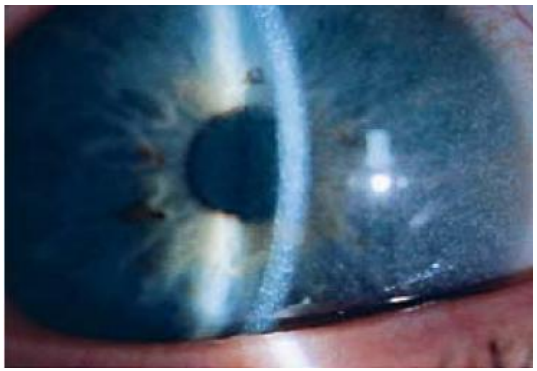


- Hasta el momento se han realizado controles de pH, siendo de **4,71** la media de las determinaciones.
- La estructura del gel se mantiene bajo observación visual y **no** hay presencia de **precipitados**.
- Se determinó la osmolaridad siendo ésta **isoosmolar** (≈ 300mOsm).
- Se está llevando a cabo seguimiento microbiológico de la formulación mediante cultivos, los cuáles han sido negativos hasta el momento.

Conclusiones.

- La HPMC confiere a la formulación de cisteamina en colirio un **aumento de viscosidad**, y por ellos un **mayor tiempo de permanencia** en la superficie corneal.

- La formulación de CH con HPMC, supone una alternativa a la formulación actual, que puede **mejorar la adherencia** de los pacientes al tratamiento de los depósitos corneales de cistina.



Muchas Gracias!

HOSPITALES UNIVERSITARIOS
Virgen del Rocío

Asociación de
Formulistas de Andalucía

70°
ANIVERSARIO
acofarma
más presentes que nunca

Novedades en FORMULACIÓN MAGISTRAL: EXCIPIENTES

X Symposium , Sevilla – 21 Abril 2017

Carmen Bau
Directora técnica - Acofarma

acofarma
acofarma distribución, S.A.

EXCIPIENTES

ZONA DE APLICACIÓN

- **Mayor adherencia:** al tratamiento
- **Mayor confort:** para los pacientes
- **Mayor biodisponibilidad:** del activo
- **Mayor eficacia:** del tratamiento

EXCIPIENTES

ZONA DE APLICACIÓN

- **Áreas extensas:** 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
- **Mucosas:** excipiente adhesivo oral, crema vulvo-vaginal, elevado contenido graso.
- **Cuero cabelludo:** solución o gel HA, aceite capilar, detergente sulfonado o base champú
- **Uñas:** laca de uñas, ungüento hidrófilo

Acofarma, innovando y apoyando al farmacéutico desarrolla:

NEOGALÉNICA

Formulación Magistral

EXCIPIENTES

VEHÍCULOS SEMISÓLIDOS

NEOGALÉNICA

POMADAS Y BASES DE ABSORCIÓN

Materia prima	Cantidad	Fase
SEDEFOS 75	9,00 %	O
ACEITE DE ALMENDRAS DULCES (ALMOND Oil)	25,00 %	O
GLICERINA	66,00 %	W

Pomada anhidra no acuosa:

-ONE POT

- Tacto untuoso y adherencia a la piel. Para pieles muy secas.
- Emulsionante efectivo para principios activos hidrosolubles y para formulaciones que requieran alto contenido de fase grasa (40 %).
- Excelente compatibilidad y estabilidad al calor

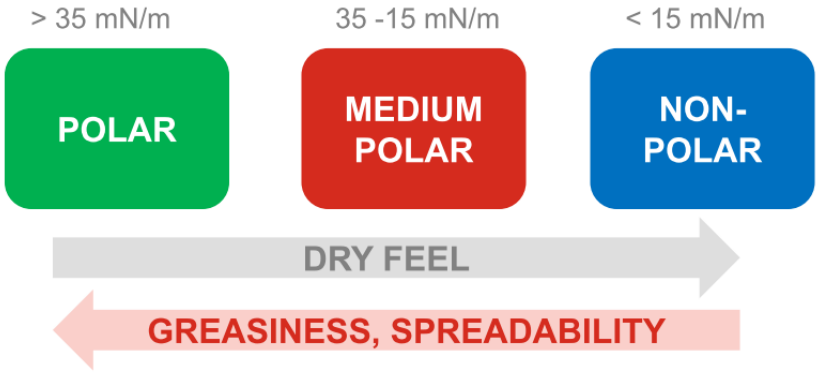
EXCIPIENTES

VEHÍCULOS SEMISÓLIDOS

EMULSIONES W/O

Emulsiones W/O nuevas tendencias

- **IMPORTANCIA DE LOS EMOLIENTES**
  - **Tacto menos graso y untuoso**
  - **Oclusividad media/alta**



EXCIPIENTES

NUEVOS VEHÍCULOS

GELES OLEOSOS

- **Forma geles oleosos cristalinos.**
- **En contacto con el agua, forma emulsiones muy ligeras.**
- **Formulación de aceites de baño, aceites de masaje, bálsamo labial, productos para bebés.**

EXCIPIENTES

NUEVOS VEHÍCULOS

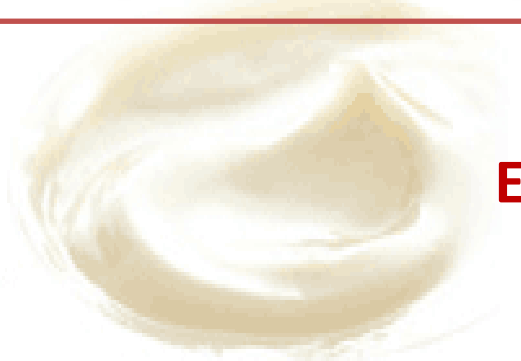
GELES OLEOSOS

Características:

- **Geles elaborados con aceites vegetales y con azúcares como emulgentes.**
- **Permiten la elaboración de formulaciones en frío.**
- **Geles oleoso y transparentes que mediante la adición de agua se transforma fácilmente en leche (o emulsiones fluidas).**
- **Admiten la adición de aceites vegetales (borrajas, onagra), aceites minerales (parafina líquida), aceites sintéticos (Miglyol 812) en un 5%, mediante simple agitación manual o mecánica**

EXCIPIENTES

VEHÍCULOS SEMISÓLIDOS



EMULSIONES O/W

CREMA BASE LANETTE: FN

Cera Lanette N.....	15 g
Cetiol V.....	6-16 g
Agua Purificada y conservada.....	c.s.p. 100 g

Sistema autoemulsionable anionico CERA LANETTE :
Cetoestearil sulfato sódico, Alcohol cetoestearílico

CREMA BASE LANETTE: Modificada

Cera Lanette N.....	15 g
Aceite de Almendras dulce....	7 g
Aceite de silicona.....	3 g
Glicerina.....	5 g
Agua Purificada y conservada.	c.s.p. 100 g

- Dosis: 5-20 %
- Rango de pH= 5-9.

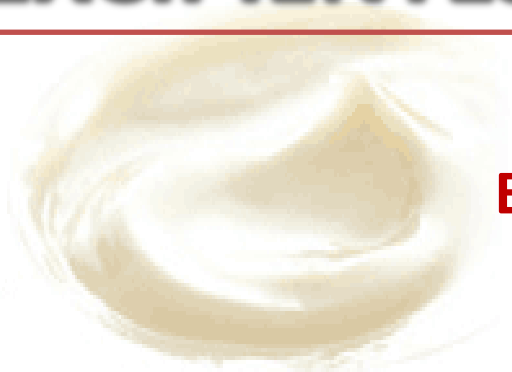
Incompatible con pH < 2,5

-Incompatible con electrolitos fuertes y sustancias ácidas

EXCIPIENTES

VEHÍCULOS SEMISÓLIDOS

NEOGALÉNICA



EMULSIONES O/W

NO IONICAS

Bases autoemulsionables

Materia prima	Cantidad	Fase
GELOT 64	4,00 %	O
EMULCIRE 61 WL 2659	4,00 %	O
ALCOHOL CETÍLICO	1,00 %	O
LABRAFIL M 1944 CS	2,00 %	O
ACEITE MINERAL	10,00 %	O
ÁCIDO SÓRBICO (Sorbic Acid)	0,10%	W
METHYL PARABEN SODIUM SALT	0,05 %	W
AGUA PURIFICADA	c.s.p. 100 g (78,85 g)	W

Textura bastante viscosa, similar a la crema base lanette. Film residual agradable y fino. Sin sensación untuosa. Consistencia agradable y equilibrada.

Emulsionante ideal para principios activos difíciles de formular
Compatible con una amplia variedad de gelificantes y agentes de consistencia.
Excelente estabilidad al calor y a pH=3-12.

EXCIPIENTES

VEHÍCULOS SEMISÓLIDOS

NEOGALÉNICA

EMULSIONES O/W

NO IONICAS

EMULIUM MELLIFERA

Crema no iónica

Emulgente natural NO ETOXILENADO → PIEL SENSIBLE

Tacto muy agradable

Permite adición de distintos emolientes

Estable a distintos rangos de PH

Fácil de formular y versátil: Permite elaborar cremas y lociones (textura flexible)

Sensorial

Textura blanca y brillante

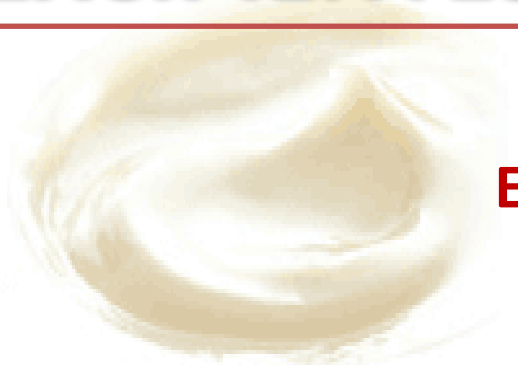
Film residual ligero, resistente a los roces

Sensación final suave y confortable: autoadaptación al clima

EXCIPIENTES

VEHÍCULOS SEMISÓLIDOS

NEOGALÉNICA



EMULSIONES O/W

NO IONICAS

EMULIUM MELLIFERA

Emulium mellifera……	5 %
MOD……	6 %
Mygliol 318……	5 %
Abil K……	3 %
Alcohol cetílico……	2 %
Glicerina……	5 %
Agua Purificada y conservada…	c.s.p. 100 g

Emulium mellifera……	3 %
Alcohol cetílico……	1 %
MOD……	5 %
Abil K……	3 %
Isononyl isononanoato……	3 %
Carbopol 940……	0,2 %
Agua Purificada y conservada…	c.s.p. 100 g

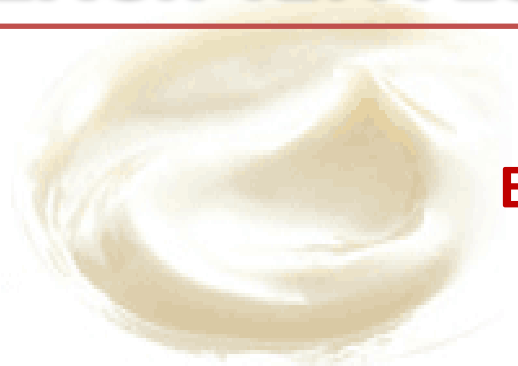
Emulium Mellifera empleada del 3-6%

Para darle consistencia con alcohol cetílico o con gelificantes

Permite adición de distintos emolientes

EXCIPIENTES

NUEVOS VEHÍCULOS



EMULSIONES O/W

Emulsión SPRAYABLE

Forma farmacéutica: Emulsión

Agua purificada……40%
Sucrabase ……..c.s.p. 100 g

- **Fácil formulación**
- **La adición de agua o de sustancias hidrosolubles debe realizarse al final del proceso y mediante su incorporación en pequeñas cantidades y con agitación entre cada adición.**

EXCIPIENTES

VEHÍCULOS SEMISÓLIDOS

NEOGALÉNICA

EMULSIONES O/W

Crema vulvo-vaginal

Tefose 63	**24 %**
Conservante	**c.s.**
Acido láctico	**c.s.p. pH**
Agua purificada	**c.s.p. 100 g**

Emulgentes no irritantes, regular pH en función a la zona de aplicación

EXCIPIENTES

NUEVOS VEHÍCULOS

GELES ACUOSOS

Las características principales son:

A nivel de uso y aplicación:

-Transparentes
-Bien tolerados
-Fácilmente lavables
-Se secan fácilmente

A nivel de galénica o formulación:

-Se rompen con electrolitos (en algunas ocasiones)
-De viscosidad variable: gel consistente o fluido
-De estabilidad variable

-Los gelificantes pueden ser:

-De origen natural: Celulosa, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa
-De origen semisintético
-De origen sintético

EXCIPIENTES

NUEVOS VEHÍCULOS

NEOGALÉNICA

GELES ACUOSOS

GEL alta penetración

Ingredientes	Funcionalidad	%
Agua purifica	Fase acuosa	83.30
Carbomer	Gelificante	0.50
Acido sórbico	Conservante	0.10
Methyl paraben Na	Conservante	0.05
Transcutol® P	**Solvente**	**15.00**
EDTA	Antioxidante	0.05
Hidróxido sódico	Neutralizante	0,1

Nivel de uso

Gel, ungüento, solución = sin límite de uso (FDA IIG = 25% en gel tópico) Crema = desde un 5% al 20% (dependiendo del emulsionante utilizado)

-Solvente altamente purificado ampliamente conocido por **modificar las propiedades de penetración** en la piel de activos farmacéuticos.

-Dependiendo del activo y de la formulación puede proporcionar **una mejor penetración en piel y flujo o liberar la retención del activo** / efecto depósito.

-**Compatible con una amplia gama de activos y excipientes** para su uso en geles, cremas, ungüentos y soluciones.

-**No irritante, proporciona una excelente tolerancia en piel** y mucosas

EXCIPIENTES

NUEVOS VEHÍCULOS

CREMAGELES

Son emulsiones con muy poco emulgente que obtienen la estabilidad al tener gelificada la fase acuosa

Bajo contenido de fase grasa, con emolientes más o menos oclusivos.
Sin tacto graso

Transmiten frescor. Evanescentes. Muy poco irritantes.
De aspecto y aplicación muy agradable

Se suelen elaborar en frío, de manera fácil incorporan hasta un 10 % de aceites.
Menos consistentes que las emulsiones O/W clásicas

Recomendadas para pieles grasas o mixtas

EXCIPIENTES

NUEVOS VEHÍCULOS

CREMAGELES

OPTIMIZACION DE FORMULAS MAGISTRALES DE CREMIGELES DE PEROXIDO DE BENZOILO Y ERITROMICINA PARA EL TRATAMIENTO DE ACNÉ INFLAMATORIO

	Formula	
Sepineo 600	5,0g	
Phenonip XB	0,5g	
Isononyl isononanoate	10,0g	
Glicerina	5,0g	
Propilenglicol	5,0g	
Eritromicina (Acofarma)	3,0g	
Etanol	12,0g	
Peroxido de benzoílo (Scharlau)	5,0g	10,0g
Transcutol CG Ethoxydiglycol	25,0g	
Agua Purificada	c.s.p. 100'0g	

DEL POZO, A; HALBAUT BELLOWA, L; VISCASILLAS CLERCH L; BAU C.

EXCIPIENTES

NUEVOS VEHÍCULOS

ESPUMAS

Solución acuosa de detergentes suaves y humectantes.

Forma la espuma en el momento de la aplicación gracias al dispositivo incluido en el envase.

Medios con menor cantidad de alcohol y propilenglicol que las soluciones hidroalcohólicas tradicionales.

↑↑ **Resecan la piel menos que las soluciones hidroalcohólicas tradicionales.**

↓↓ **Encarecen el producto final.**

EXCIPIENTES

NUEVOS VEHÍCULOS

ESPUMAS

EXCIPIENTES

VEHÍCULOS LÍQUIDOS ORALES

SOLUCIONES

Formulación:

-Principio activo: concentración, solubilidad
- Selección vehículo adecuado
- Adición de otros excipientes
-Sustancias auxiliares (conservantes, antioxidantes y secuestrantes) → Se declaran
- Reguladores de pH
- Reguladores viscosidad
- Solubilizantes
- Edulcorantes, colorantes, aromatizantes

“Si buscas resultados distintos no hagas siempre lo mismo”

Albert Einstein

FORMULACIÓN MAGISTRAL
MEDICAMENTO PERSONALIZADO

70°
ANIVERSARIO
acofarma
más presentes que nunca

Unificación de criterios en formulación Pediátrica.

“ Respuestas eficaces y seguras”

21 Abril 2017

Mireia Méndez (Pharmacist Innovation)

Asociación de Formulistas de Andalucía

FAGRON

La **Formulación magistral** juega un **papel fundamental en el ámbito pediátrico.**

Es una solución a medida para:

- Ajustes de dosis individuales.
- Posibles alergias (excipientes).
- Desabastecimiento de medicamentos.

Los **vehículos** utilizados deben garantizar una **formulación segura y de calidad**.

SEGURIDAD:

Excipientes Orales

Excipientes Tópicos

Excipientes orales líquidos: SyrSpend® SF

Grupo Pacientes

Apto para todos los grupos de pacientes Pediátricos:

- Neonatos
- Lactantes
- Niños

Suspensiones Orales

Definición según literatura :

"Una suspensión ideal permite la administración segura, precisa y agradable durante todo el tratamiento"

* Thompson, J. E., A Practical Guide to Contemporary Pharmacy Practice, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md., 1998, p. 28.1

FAGRON

Seguridad: SyrSpend® SF

Ingredientes :

- Ingredientes seguros

  Formulado para pacientes vulnerable
- Active Suspending Technology

  Dosis precisa y uniforme a lo largo de todo el tratamiento

Mayor nº de Estudios Estabilidad :

- Compatibilidad probada:

  Respaldado por estudios de estabilidad científicos

Compatibilidad sonda nasogástrica

Ingredientes seguros

- Sin Azúcar (SF)
- Sin Sorbitol
- Sin Gluten
- Sin Lactosa
- Sin Parabenos
- Sin Colorantes
- Sin Glicerol
- Sin Etanol
- Sin Propilenglicol

Active Suspending Technology™

Active Suspending Technology™:

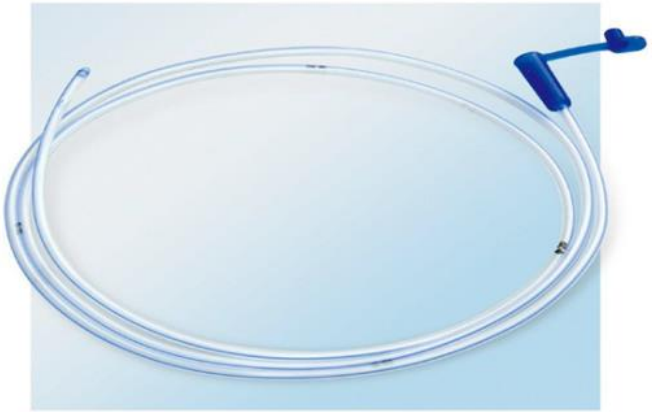
- Mínima sedimentación
- Rápida homogeneización

(Re)Suspendibilidad inigualable, ofrece seguridad óptima en la dosificación para el paciente:

¡DOSIS PRECISA Y UNIFORME A LO LARGO DE TODO EL TRATAMIENTO!

Sonda nasogástrica
Compatibilidad con SyrSpend®SF

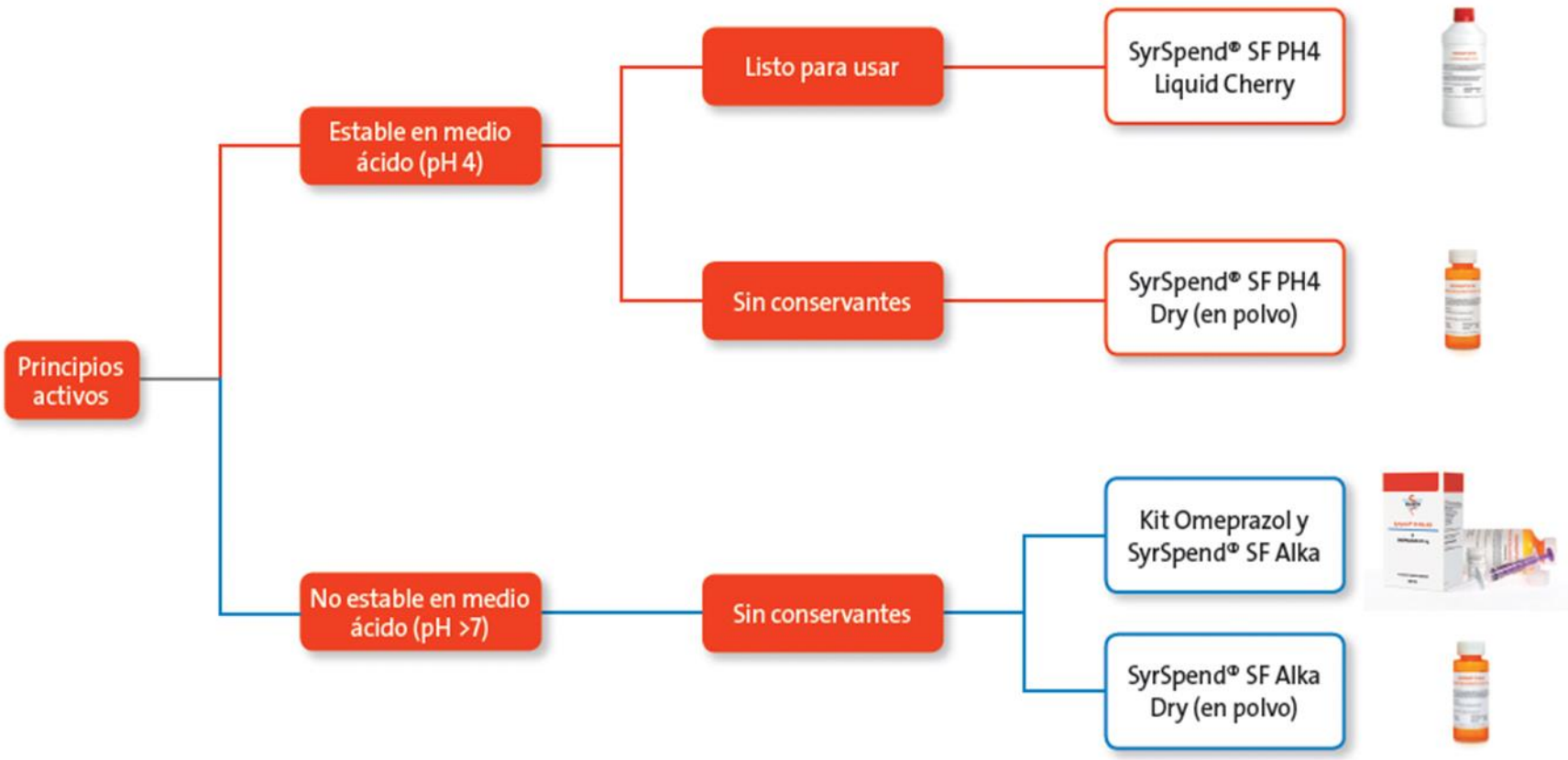
Se ha investigado la compatibilidad de SyrSpend® SF en 3 tipos de tubos nasogástricos y a altas dosis de APIs



El resultado demuestra que SyrSpend® SF es totalmente adecuado para la administración de altas dosis de APIs incluso a través de las sondas nasogástricas más pequeñas disponibles

Gama SyrSpend® SF: Productos

Soluciones eficaces para cada situación



Gama SyrSpend®SF: Productos

pH 4-5 :

MAYORÍA DE FORMULACIONES

SyrSpend®SF liquid Cherry

Un sólo Producto LISTO PARA USAR

473 ml
SIN PARABENOS
SABOR CEREZA

Gama SyrSpend®SF: Productos

pH 4-5 :

MAYORÍA DE FORMULACIONES

SyrSpend®SF pH4 DRY

Polvo previamente pesado
para elaborar una suspensión de 200 ml

13 g / 200 ml
SIN CONSERVANTES
SIN AROMATIZANTES.SABOR DULCE

Gama SyrSpend®SF: Productos

pH >7 :

FORMULACIONES OMEPRAZOL

SyrSpend® SF Alka 6,3 g/ 100ml

Polvo previamente pesado
para elaborar una suspensión de 100 ml

6,3 g / 100 ml
SIN CONSERVANTES
SIN AROMATIZANTES.SABOR DULCE

Gama SyrSpend®SF: Productos

pH >7 :
FORMULACIONES OMEPRAZOL

Omeprazol+SyrSpend® SF Alka **kit** 2mg/ml 200 ml

KIT INCLUYE todo lo necesario para:

- Elaborar una FORMULACIÓN MAGISTRAL de 200 ml Jarabe de Omeprazol 2mg/ml:
  - **Envase A :** Omeprazol 400mg
  - **Envase B :** SyrSpend®SFAlka 12,6 g/200 ml

- Administración del jarabe :
  - Instrucciones para elaborar la fórmula
  - Obturador de la botella
  - Jeringa oral (5 ml)
  - Adaptador punta para la jeringa

SIN CONSERVANTES
SIN AROMATIZANTES.SABOR DULCE

FAGRON

Modus operandi con
SyrSpend® SF liquid Cherry

1. Humectar el polvo con una cantidad geométricamente similar de SyrSpend® SF Liquid Cherry, hasta obtener una pasta homogénea.

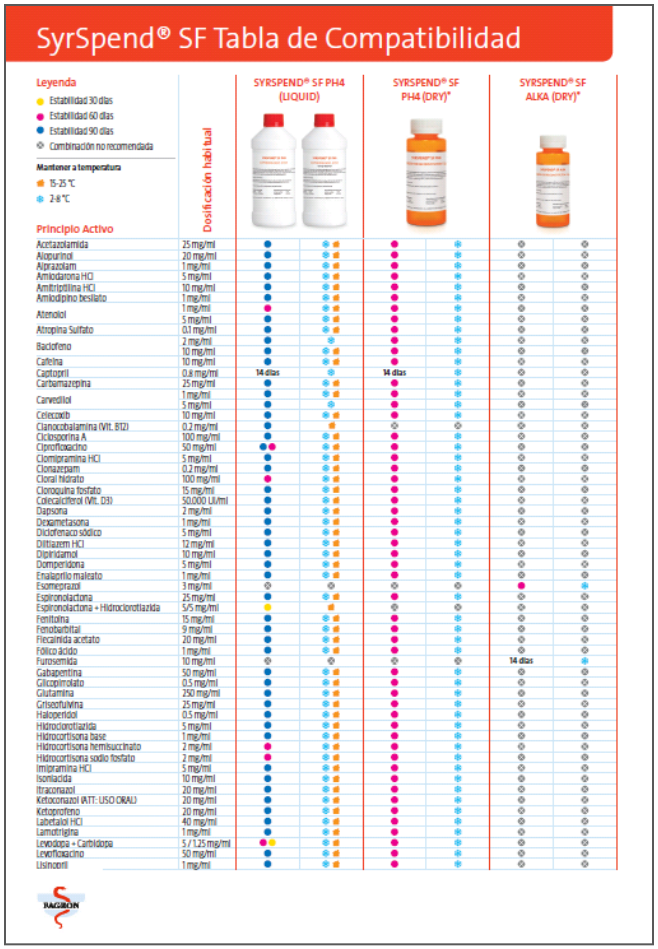
2. Utilizando la técnica de dilución geométrica con agitación continua, añadir SyrSpend® SF Liquid Cherry hasta alcanzar el volumen final, mezclando bien después de cada adición, hasta obtener una suspensión homogénea.

3. Envasar y etiquetar.

Modus operandi con
SyrSpend® SF PH4 Dry / SyrSpend® SF Alka Dry

* Whaley PA, Voudrie MA, Sorenson B. Stability of omeprazole in SyrSpend SF Alka (reconstituted). International Journal of Pharmaceutical Compounding. 2012;16(2):164-6.

Compatibilidad probada



SyrSpend® SF Tabla de Compatibilidad

Leyenda
- Estabilidad 30 días
- Estabilidad 60 días
- Estabilidad 90 días
- Combinación no recomendada

Mantener a temperatura
- 15-25 °C
- 2-8 °C

Principio Activo	Dosificación habitual	SYRSPEND® SF PH4 (LIQUID)	SYRSPEND® SF PH4 (DRY)*	SYRSPEND® SF ALKA (DRY)*
Acetazolamida	25 mg/ml			
Alopurinol	20 mg/ml			
Alprazolam	1 mg/ml			
Amiodarona HCl	5 mg/ml			
Amitriptilina HCl	10 mg/ml			
Amlodipino besilato	1 mg/ml			
Atenolol	1 mg/ml			
	5 mg/ml			
Atropina Sulfato	0,1 mg/ml			
	2 mg/ml			
Baclofeno	10 mg/ml			
Cafeína	10 mg/ml			
Captopril	0,8 mg/ml	14 días	14 días	
Carbamazepina	25 mg/ml			
	1 mg/ml			
Carvedilol	5 mg/ml			
Celecoxib	10 mg/ml			
Cianocobalamina (Vit. B12)	0,2 mg/ml			
Ciclosporina A	100 mg/ml			
Ciprofloxacino	50 mg/ml			
Clomipramina HCl	5 mg/ml			
Clonazepam	0,2 mg/ml			
Cloral hidrato	100 mg/ml			
Cloroquina fosfato	15 mg/ml			
Colecalciferol (Vit. D3)	50.000 UI/ml			
Dapsona	2 mg/ml			
Dexametasona	1 mg/ml			
Diclofenaco sódico	5 mg/ml			
Diltiazem HCl	12 mg/ml			
Dipiridamol	10 mg/ml			
Domperidona	5 mg/ml			
Enalaprilo maleato	1 mg/ml			
Esomeprazol	3 mg/ml			
Espironolactona	25 mg/ml			
Espironolactona + Hidroclorotiazida	5/5 mg/ml			
Fenitoína	15 mg/ml			
Fenobarbital	9 mg/ml			
Flecainida acetato	20 mg/ml			
Fólico ácido	1 mg/ml			
Furosemida	10 mg/ml			14 días
Gabapentina	50 mg/ml			
Glicopirrolato	0,5 mg/ml			
Glutamina	250 mg/ml			
Griseofulvina	25 mg/ml			
Haloperidol	0,5 mg/ml			
Hidroclorotiazida	5 mg/ml			
Hidrocortisona base	1 mg/ml			
Hidrocortisona hemisuccinato	2 mg/ml			
Hidrocortisona sodio fosfato	2 mg/ml			
Imipramina HCl	5 mg/ml			
Isoniacida	10 mg/ml			
Itraconazol	20 mg/ml			
Ketoconazol (ATT: USO ORAL)	20 mg/ml			
Ketoprofeno	20 mg/ml			
Labetalol HCl	40 mg/ml			
Lamotrigina	1 mg/ml			
Levodopa + Carbidopa	5 / 1,25 mg/ml			
Levofloxacino	50 mg/ml			
Lisinopril	1 mg/ml			

FAGRON

¡NOVEDAD!

Abril 2017:

- **112** Estudios de estabilidad
- **12** Nuevos resultados
- **67** Estudios publicados

FAGRON

Novedades en Tabla Compatibilidad

6 Nuevos resultados. Estudios ya finalizados

Principio activo	Dosis	SyrSpend® PH4 LIQUID		SyrSpend® PH4 DRY	
Acetazolamida	25 mg/ml	90 d	2-8ºC/15-25ºC	60 d	2-8ºC
Dipiridamol	10 mg/ml	90 d	2-8ºC/15-25ºC	60 d	2-8ºC
Mebeverine HCl	10 mg/ml	90 d	2-8ºC/15-25ºC	60 d	2-8ºC
Nitrofurantoína	2 mg/ml	90 d	2-8ºC/15-25ºC	60 d	2-8ºC
Oseltamivir fosfato	15 mg/ml	90 d	2-8ºC	60 d	2-8ºC
Quinidina Sulfato	10 mg/ml	90 d	2-8ºC/15-25ºC	60 d	2-8ºC

Novedades en Tabla Compatibilidad

6 Nuevos Estudios

¡NOVEDAD!

Principio activo	Dosis	SyrSpend® PH4 LIQUID		SyrSpend® PH4 DRY	
Baclofeno	2 mg/ml	90 d	2-8ºC	60 d	2-8ºC
Carvedilol	5 mg/ml	90 d	2-8ºC	60 d	2-8ºC
Espironolactona	2,5 mg/ ml	90 d	2-8ºC	60 d	2-8ºC
Griseofulvina	25 mg/ml	90 d	2-8ºC/15-25ºC	60 d	2-8ºC
Mercaptopurina	10 mg/ml	90 d	2-8ºC/15-25ºC	60 d	2-8ºC
Tacrólimus	0,5 mg/ml	90 d	2-8ºC	60 d	2-8ºC

FAGRON

67 Estudios publicados

Científicamente referenciados

67 estudios publicados:

1. 11 en International Journal of Pharmaceutical Compounding antes 2015
2. 10 International Journal of Pharmaceutical Compounding Sept-Oct 2015
3. 10 Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis Enero 2016
4. 11 International Journal of Pharmaceutical Compounding Marzo-Abril 2016
5. 10 Die Pharmazie Journal-Abril 2016

6. 3 European Journal of Hospital Pharmacy Nov 2016
7. 10 European Journal of Hospital Pharmacy Dic 2016

European Journal of Hospital Pharmacy Nov 2016

Downloaded from http://ejhp.bmj.com/ on November 26, 2016 - Published by group.bmj.com

Original article

Compatibility of proton pump inhibitors in a preservative-free suspending vehicle

Hudson C Polonini,[1] Sharlene L Silva,[1] Shirley Loures,[1] Rachel Almy,[2] Antoine Balland,[2] Marcos Antônio F Brandão,[1] Anderson O Ferreira[1]

ABSTRACT

Objectives To evaluate the microbiological and physicochemical compatibility of commonly used proton pump inhibitors (PPIs) esomeprazole, lansoprazole, omeprazole and pantoprazole compounded at a single concentration using SyrSpend SF Alka and stored at refrigerated temperatures (omeprazole was also stored at room temperature because it has the most widespread use).

Methods Compatibility was assessed by measuring the per cent recovery at varying time points throughout a 90-day period. Quantification of the APIs was performed by a validated high performance liquid chromatography (HPLC-UV) method. This same assay was also used to determine the dosage content uniformity of the suspensions. Microbiological stability ('test in use') was assessed during 60 days and total aerobic microbial count (TAMC), total combined yeasts and moulds count (TYMC), detection of *Escherichia coli* and pH determination were performed. Antimicrobial effectiveness testing was determined following European Pharmacopoeia guidelines.

Results Beyond-use dates of maximum 60 days for omeprazole (5 mg/mL), pantoprazole (3 mg/mL) and esomeprazole (3 mg/mL) were established. All suspensions that met the physicochemical criteria for stability also met the content uniformity criteria. The suspensions showed no antimicrobial efficiency against bacteria, yeasts and moulds as SyrSpend SF Alka is an unpreserved vehicle, but the 'test in use' showed that the suspensions can remain microbiologically stable for up to 60 days.

Conclusions SyrSpend SF Alka can be used to compound palatable (taste-masking properties) preservative-free oral suspensions with almost all commonly used PPIs.

INTRODUCTION

Proton pump inhibitors (PPIs) esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole and rabeprazole, known to be highly effective for treatment of gastro-oesophageal reflux disease, ulcers and gastrointestinal bleeding,[1] are also commonly used for paediatric patients[2–4] and patients with enteral feeding tubes.[1 4–6] A recent study found the incidence of gastro-oesophageal reflux disease to be highest among young children,[7] and stress ulceration has been reported to be present in 70–100% of all critically ill patients.[8]

Paediatric patients are often unable to swallow PPIs in a solid dosage form (tablets or capsules) and critically ill patients frequently rely on enteral nutrition. Intravenous administration of PPIs is preferably avoided due to possible complications, cost restrictions and patient discomfort.[3] Therefore, PPIs (crushed or as raw powder) are usually administered in the form of an oral suspension for these patient groups.

Preparation of PPI suspensions from the (intact) granules out of commercial capsules or granulates for suspension may be complicated by the instability of the medication at acidic pH and by the time-consuming compounding procedures.[3] These PPI suspensions also figure among the formulations that most frequently obstruct enteral feeding tubes.[11] Therefore, pharmacists frequently turn to extemporaneously preparing liquid formulations for the PPIs, demonstrated by the fact that omeprazole and lansoprazole are reported to be the most commonly compounded formulations in the hospital setting.[12 13]

Traditionally, simplified 8.4% sodium bicarbonate suspension has been used for compounding omeprazole and lansoprazole oral liquids because its high pH protects the PPI against degradation.[4 14] However, preparing these sodium bicarbonate formulations can be time-consuming,[3] can be troublesome due to their high sodium content[15] and does not result in a palatable formulation, which is important for compliance in paediatric therapy.[16]

In this sense, use of ready-to-use suspending vehicles can be of great value to the healthcare team. One of these vehicles is SyrSpend SF Alka, a starch-based powder that can be reconstituted to make a taste-masking oral liquid vehicle whose composition is detailed in table 1. It includes calcium carbonate to adjust the pH to >7 to prevent PPIs from degradation.[17 18] It does not contain traditionally used suspension excipients that can have toxicological effects, induce allergic reactions or cause irritation, such as sugar,[19 20] ethanol,[21 22] propylene glycol,[23 24] sorbitol,[25 26] benzyl alcohol[27–29] and common food allergens.[30 31] It is also a preservative-free vehicle to facilitate administration to neonates.[32] Although it seems to be an adequate vehicle to be used in common pharmaceutical practice, its compatibility with PPIs has not yet been demonstrated, except for omeprazole at 2 mg/mL.[14]

Within this context, this study was designed to evaluate the compatibility of commonly used PPIs (esomeprazole, lansoprazole, omeprazole and pantoprazole) compounded with SyrSpend SF Alka in order to determine their beyond-use dates. For that purpose, we evaluated the microbiological and physicochemical stabilities as well as the content uniformity of the suspensions stored at refrigerated temperature (omeprazole was also stored at room

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (http://dx.doi.org/10.1136/ejhpharm-2016-001034).

[1]Ortofarma—Quality Control Laboratories, Minas Barbosa, MG, Brazil
[2]Eurofins—Pharma Quality Control, Sainte Croix en Plaine, France

Correspondence to
Anderson Ferreira, Ortofarma Laboratório de Controle da Qualidade, Empresarial Park Sul, n. 33, Minas Barbosa, MG 38820-000, Brazil; anderson@ortofarma.com.br

Received 28 June 2016
Revised 3 November 2016
Accepted 8 November 2016

EAHP Statement 3: Production and Compounding

To cite: Polonini HC, Silva SL, Loures S, *et al*. *Eur J Hosp Pharm* Published Online First: [please include Day Month Year] doi:10.1136/ejhpharm-2016-001034

INOVEDAD!

Nov'16

Eur J Hosp Pharm 2016;0:1–7

Beyond-use dates of maximum 60 days for:

- **omeprazole (5 mg/ml)**
- **pantoprazole (3 mg/l)**
- **esomeprazole (3 mg/ml**)

were established in SyrSpend SF Alka

FAGRON

European Journal of Hospital Pharmacy Dic 2016

Downloaded from http://ejhp.bmj.com/ on December 1, 2016 - Published by group.bmj.com

Original article

Compatibility of caffeine, carvedilol, clomipramine hydrochloride, folic acid, hydrochlorothiazide, loperamide hydrochloride, methotrexate, nadolol, naltrexone hydrochloride and pentoxifylline in SyrSpend SF PH4 oral suspensions

Hudson C Polonini, Sharlene L Silva, Thalyta R de Almeida, Marcos Antônio F Brandão, Anderson O Ferreira

Quality Control Laboratories, Orbifarma, Matias Barbosa, Brazil

Correspondence to Anderson Ferreira, Orbifarma Laboratório de Controle da Qualidade, Empresarial Park Sul, n. 39, Matias Barbosa, Minas Gerais 36120-000, Brazil; anderson@orbifarma.com.br

Received 28 January 2016
Revised 29 February 2016
Accepted 1 March 2016
Published Online First 24 March 2016

ABSTRACT

Objectives The objective of this study was to evaluate the compatibility of 10 commonly used active pharmaceutical ingredients (APIs) compounded in oral suspensions using a globally available suspending vehicle (SyrSpend SF PH4 liquid): caffeine 10.0 mg/mL, carvedilol 1.0 mg/mL, clomipramine hydrochloride 5.0 mg/mL, folic acid 1.0 mg/mL, hydrochlorothiazide 5.0 mg/mL, loperamide hydrochloride 1.0 mg/mL, methotrexate 2.5 mg/mL, nadolol 10.0 mg/mL, naltrexone hydrochloride 1.0 mg/mL and pentoxifylline 20.0 mg/mL, stored at both controlled refrigerated (2–8°C) and room (20–25°C) temperature.

Methods Compatibility was assessed by measuring the per cent recovery at different time points throughout a 90-day period. Quantification of the APIs was performed by high performance liquid chromatography (HPLC-UV) using a stability-indicating method.

Results Methods were adequately validated. Forced degradation studies showed that at least one parameter influenced the stability of the APIs. All suspensions were assayed and showed API contents of between 90% and 110% over 90 days.

Discussion Given the percentage of recovery of the APIs within the suspensions, the expiration date of the final products (API+vehicle) was found to be at least 90 days for all suspensions, for both controlled refrigerated and room temperature.

Conclusions The results suggest that SyrSpend SF PH4 liquid is a stable suspending vehicle for compounding APIs from different pharmacological classes.

INTRODUCTION

Extemporaneous preparation of oral liquid dosage forms is a common and important pharmacy practice for patients who require non-standard doses, have swallowing difficulties or receive medication via an enteral feeding tube.[1] Oral liquids are commonly employed in paediatrics[2 3] and in the general adult population, where recent studies have demonstrated a swallowing difficulty prevalence of up to 22.4%.[4 5]

Oral liquids are relatively quick and easy to prepare with a limited need for compounding equipment, and allow for flexibility in dosage adjusted from a single strength preparation.[2]

The main challenge with compounding oral liquid formulations is the limited availability of data to support the physical, chemical and microbiological stability of the formulations.[1 2 6] In a UK survey it was found that the shelf life of more than half (54%) of extemporaneous formulations was inadequately supported.[2] Due to the limited availability of scientific data, there is little harmonisation of the concentrations or formulations of compounded oral liquids.[2 7] This poses a patient safety concern and a risk for medication errors.[7] There have been demands for the publication of scientifically verified, palatable extemporaneous formulations with standardised oral liquid concentrations to increase patient safety and adherence.[2 6–8]

The objective of this study was to evaluate the physical and chemical compatibility of the 10 frequently used active pharmaceutical ingredients (APIs) listed in table 1, compounded at a single concentration using SyrSpend SF PH4 (liquid) and stored at both refrigerated and room temperature.

SyrSpend SF is an internationally available, GMP produced, ready-to-use taste-masking oral liquid vehicle. Its suspending properties are derived from starch without traditionally used excipients that can have toxicological effects, induce allergic reactions or cause irritation, such as sugar,[9 10] ethanol,[11 12] propylene glycol,[13 14] sorbitol,[15 16] benzyl alcohol[17–19] and common food allergens.[20 21] The compatibility of SyrSpend SF with a large number of APIs has already been demonstrated.[22–28] Its detailed formulation can be found in table 2, along with safety references.

In this study, the combined physical and chemical compatibility was assessed, as a deficit in either of the two would result in an out of specification result during analysis. The concentration for each API study was selected based on commonly prescribed concentrations for children or adults. To the best of the authors' knowledge, there is no previous study in the literature dealing with the stability of these APIs compounded using SyrSpend SF PH4 (liquid).

MATERIALS AND METHODS

Reagents, reference standards and materials

All raw materials and SyrSpend SF PH4 (liquid) were obtained from Fagron (São Paulo, Brazil). High performance liquid chromatography (HPLC)-grade reagents (Vetec, Rio de Janeiro, Brazil) were used. Ultrapure water obtained with an

To cite: Polonini HC, Silva SL, de Almeida TR, et al. Eur J Hosp Pharm 2016;23:352–358.

Polonini HC, et al. Eur J Hosp Pharm 2016;23:352–358. doi:10.1136/ejhpharm-2016-000903

BMJ

Dic'16

¡NOVEDAD!

Eur J Hosp Pharm 2016;0:1–7

- **Cafeina 10 mg/ml**
- **Carvedilol 1 mg/ml**
- **Clomipramina HCl 5 mg/ml**
- **Acido folico 1 mg/ml**
- **Hidroclorotiazida 5 mg /ml**
- **Loperamida HCl 1 mg/ml**
- **Metotrexato 2,5 mg/ml**
- **Nadolol 10 mg/ml**
- **Naltrexona HCl 1 mg/ml**
- **Pentoxifilina 20 mg/ml**

Compatibility in SyrSpend SF pH4 oral Suspensions

FAGRON

Los vehículos de la Gama SyrSpend® SF son los excipientes más seguros, para la elaboración de Suspensiones Orales.

- *Más amplio soporte ciéntifico*
- *Ingredientes seguros*
- *Compatibilidad con sondas nasogástricas*
- *Opción Sin Conservantes*
- *Estudios estabilidad de Omeprazol 2-5 mg/ml*

Excipientes tópicos : Fagron Advanced Derma

Grupo Pacientes

Apto para todos los grupos de pacientes :

- Bebés
- Niños
- Mujeres embarazadas
- Adultos
- Ancianos

Seguridad: Fagron Advanced Derma

Los vehículos FAD están formulados con ingredientes que garantizan la máxima seguridad y tolerancia en la piel .

Hablamos de máxima seguridad en los tratamientos tópicos

Ingredientes seguros

- SIN Aceites minerales
- SIN Alcohol bencílico
- SIN Fragancias
- SIN Impurezas
- SIN Kathon
- SIN Lauril sulfato sódico
- SIN Parabenos
- SIN Pigmentos
- SIN Propilenglicol
- SIN Triclosán

Fagron Advanced Derma: Productos

Emulsión	• Versatile™ • Versatile™ Rich • Nourivan™ Antiox • Emolivan™
Cremagel	• Fitalite™
Gel de siliconas	• Nourisil™

Fagron Advanced Derma : Productos

Versatile™
Base crema evanescente O/W

Versatile™ Rich
Base crema enriquecida O/W

Nourivan™ Antiox
Base crema O/W con antioxidantes

Emolivan™
Base cold cream W/O natural

NOVEDAD

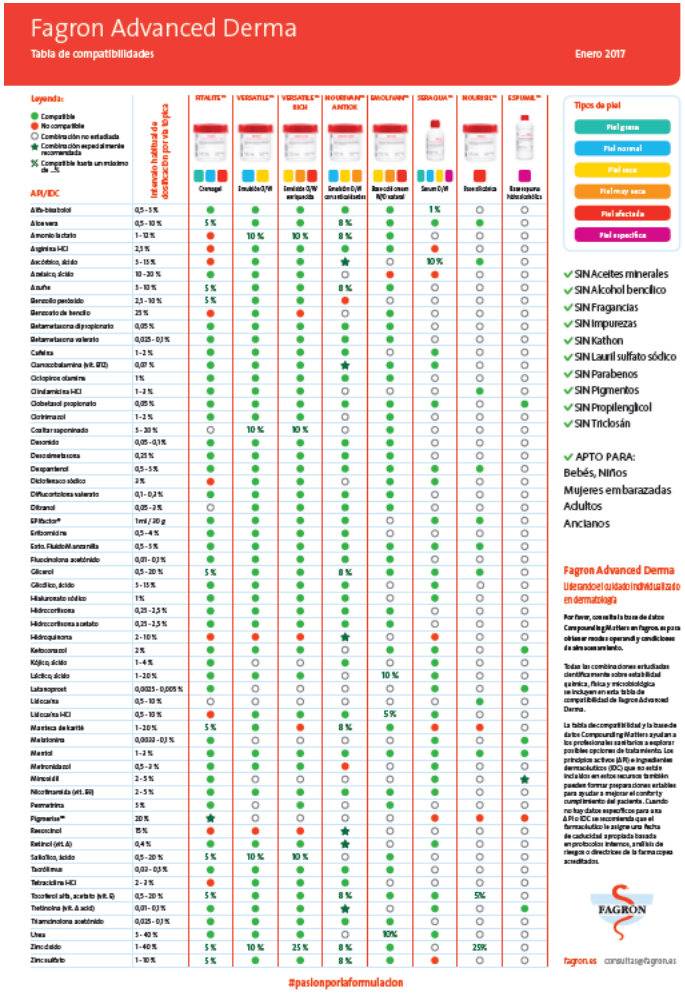
Fitalite™
Base cremagel natural

Nourisil™
Base silicónica anhidra

Fagron Advanced Derma: Modus operandi

- Listos para usar
- Ahorra tiempo
- Proceso simple de formulación en 3 pasos

Fagron Advanced Derma: Ventajas



Fagron Advanced Derma

Tabla de compatibilidades

Enero 2017

Leyenda:

- Compatible
- No compatible
- Combinación no estudiada
- Combinación especialmente recomendada
- % Compatible hasta un máximo de %

AR/IDC	Intervalo habitual de dosificación por vía tópica	RITALITE™ Cremagel	VERSATILE™ Emulsión O/W	VERSATILE™ RICH Emulsión O/W enriquecida	NOURIVAN™ ANTIOX Emulsión O/W con antioxidantes	EMOLIVAN™ Base oil cream W/O natural	SERACQUA™ Serum O/W	NOURISIL™ Base silicónica	ESPUMIL™ Base espuma hidroalcohólica
Alfa-bisabolol	0,5 - 5 %	●	●	●	●	●	1 %	○	○
Aloe vera	0,5 - 10 %	5 %	●	●	8 %	●	●	●	○
Amonio láctato	1 - 12 %	●	10 %	10 %	8 %	●	○	○	○
Arginina HCl	2,5 %	●	●	●	●	●	●	○	○
Ascórbico, ácido	5 - 15 %	●	●	●	★	○	10 %	●	○
Azelaico, ácido	10 - 20 %	●	●	●	○	●	●	○	○
Azufre	5 - 10 %	5 %	●	●	8 %	●	○	○	○
Bencilo peróxido	2,5 - 10 %	5 %	●	●	●	○	○	○	○
Benzoato de bencilo	25 %	●	●	●	○	●	○	○	○
Betametasona dipropionato	0,05 %	●	●	●	●	●	○	○	○
Betametasona valerato	0,025 - 0,1 %	●	●	●	●	●	○	○	○
Cafeína	1 - 2 %	●	●	●	●	○	●	○	○
Cianocobalamina (vit. B12)	0,07 %	●	●	●	★	●	●	○	○
Ciclopirox olamina	1 %	●	●	●	●	●	○	○	○
Clindamicina HCl	1 - 2 %	●	●	●	○	○	○	●	○
Clobetasol propionato	0,05 %	●	●	●	●	●	●	○	●
Clotrimazol	1 - 2 %	●	●	●	○	●	○	○	○
Coaltar saponinado	5 - 20 %	○	10 %	10 %	○	●	○	○	○
Dexpantenol	0,5 - 5 %	●	●	●	●	●	●	●	○
Diclofenaco sódico	3 %	●	●	●	○	●	●	○	○
Difucortolona valerato	0,1 - 0,3 %	●	●	●	●	●	○	○	○
Dibrunol	0,05 - 2 %	○	●	●	●	●	○	○	○
EPIfactor®	1 ml / 30 g	●	●	●	●	○	●	●	○
Eritromicina	0,5 - 4 %	●	●	●	●	○	○	○	○
Extr. Fluido Manzanilla	0,5 - 5 %	●	●	●	●	●	●	●	○
Fluocinolona acetónido	0,01 - 0,1 %	●	●	●	●	●	○	○	○
Glicerol	0,5 - 20 %	5 %	●	●	8 %	●	●	●	○
Glicólico, ácido	5 - 15 %	●	●	●	●	○	●	○	○
Hialuronato sódico	1 %	●	●	●	●	○	●	○	○
Hidrocortisona	0,25 - 2,5 %	●	●	●	●	●	○	○	○
Hidrocortisona acetato	0,25 - 2,5 %	●	●	●	●	●	○	○	○
Hidroquinona	2 - 10 %	●	●	●	★	○	●	○	○
Kelocomazol	2 %	●	●	●	○	●	●	○	●
Kójico, ácido	1 - 4 %	●	○	○	●	○	●	○	○
Láctico, ácido	1 - 20 %	●	●	●	○	10 %	●	○	○
Latanoprost	0,0025 - 0,005 %	●	○	○	○	○	●	○	●
Lidocaína	0,5 - 10 %	○	○	○	○	○	●	●	○
Lidocaína HCl	0,5 - 10 %	●	●	●	●	5 %	●	○	○
Manteca de karité	1 - 20 %	5 %	●	●	8 %	●	●	●	○
Melatonina	0,0032 - 0,3 %	●	○	○	○	○	●	○	●
Mentol	1 - 2 %	●	●	●	●	●	●	●	●
Metronidazol	0,5 - 2 %	●	●	●	●	○	●	○	○
Minoxidil	2 - 5 %	●	○	○	○	○	●	○	★
Nicotinamida (vit. B3)	2 - 5 %	●	●	●	●	●	●	○	○
Pasmarina	5 %	●	○	●	○	●	○	○	○
Pigmarius™	20 %	★	○	○	○	○	●	●	●
Resorcinol	15 %	●	●	●	★	○	○	○	○
Retinol (vit. A)	0,4 %	●	●	●	★	○	●	○	○
Salicílico, ácido	0,5 - 20 %	5 %	10 %	10 %	○	●	○	○	○
Tacrolimus	0,03 - 0,3 %	●	●	●	●	●	○	○	○
Tetraciclina HCl	2 - 3 %	●	●	●	●	○	○	○	○
Tocoferol alfa, acetato (vit. E)	0,5 - 20 %	5 %	●	●	8 %	●	●	5%	○
Tretinoína (vit. A ácid)	0,01 - 0,1 %	●	●	●	★	○	●	○	●
Triamcinolona acetónido	0,025 - 0,1 %	●	●	●	●	●	●	○	○
Urea	3 - 40 %	●	●	●	○	10%	●	○	○
Zinc óxido	1 - 40 %	5 %	10 %	25 %	8 %	●	○	25%	○
Zinc sulfato	1 - 10 %	5 %	●	●	8 %	●	●	○	○

Tipos de piel

- Piel grasa
- Piel normal
- Piel seca
- Piel muy seca
- Piel afectada
- Piel específica

- ✓ SIN Aceites minerales
- ✓ SIN Alcohol bencílico
- ✓ SIN Fragancias
- ✓ SIN Impurezas
- ✓ SIN Kathon
- ✓ SIN Lauril sulfato sódico
- ✓ SIN Parabenos
- ✓ SIN Pigmentos
- ✓ SIN Propilenglicol
- ✓ SIN Triclosán

✓ APTO PARA:
Bebés, Niños
Mujeres embarazadas
Adultos
Ancianos

Fagron Advanced Derma
Ofreciendo el cuidado individualizado en dermatología

Por favor, consulte la base de datos Compounding Matters en Fagron, en pos obtener modos operandi y condiciones de almacenamiento.

Todas las combinaciones estudiadas científicamente sobre estabilidad química, física y microbiológica se incluyen en esta tabla de compatibilidad de Fagron Advanced Derma.

La tabla de compatibilidad y la base de datos Compounding Matters ayudan a los profesionales sanitarios a explorar posibles opciones de tratamiento. Los principios activos (API) e ingredientes dermacéuticos (IDC) que no están incluidos en estos recursos también pueden formar preparaciones estables para ayudar a mejorar el confort y cumplimiento del paciente. Cuando no hay datos específicos para una API o IDC se recomienda que el farmacéutico le asigne una fecha de caducidad apropiada basada en protocolos internos, análisis de riesgos o directrices de la farmacopea acreditados.

FAGRON

fagron.es consultas@fagron.es

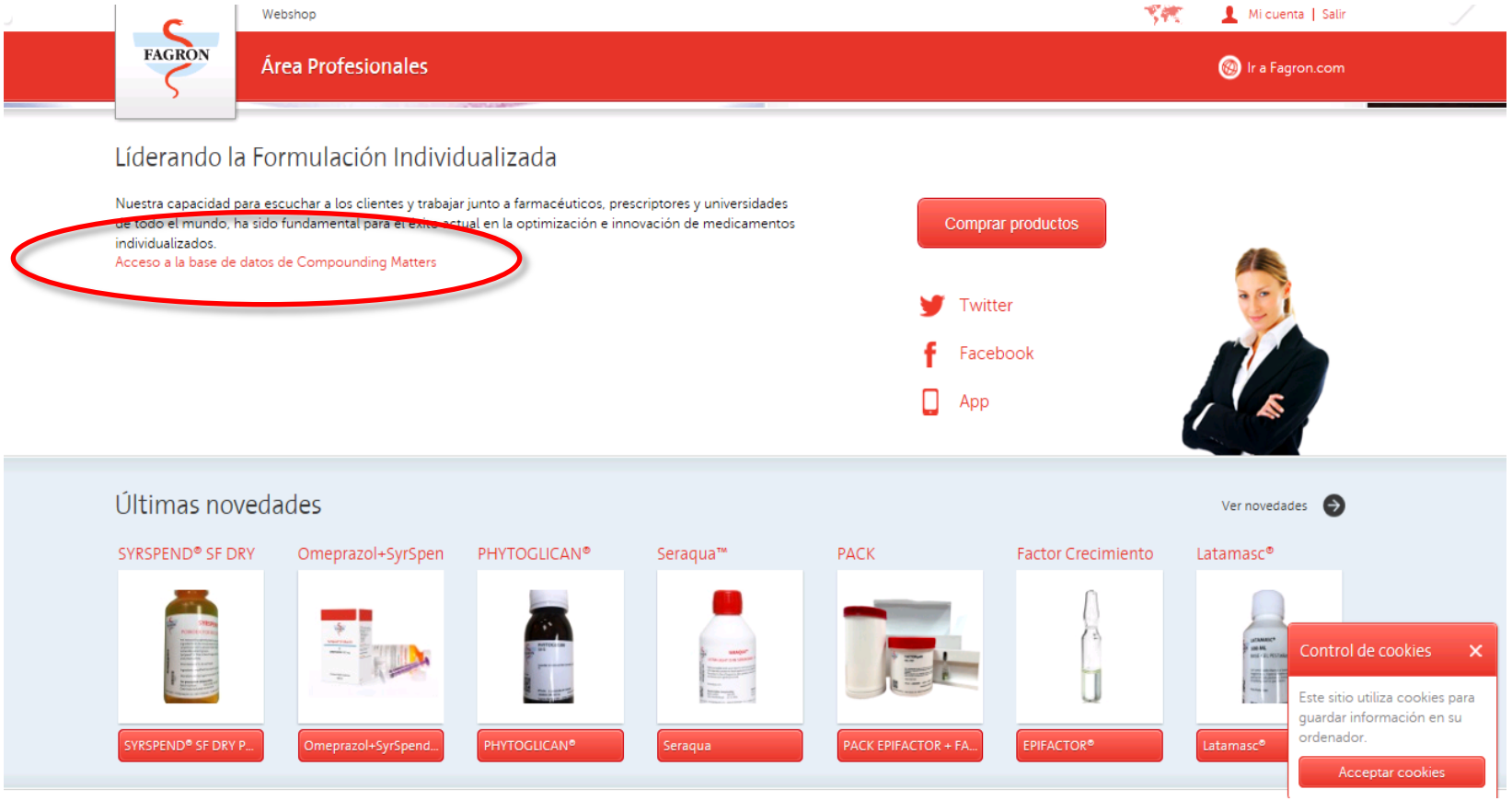
#pasionporlaformulacion

- No comedogénico
- Sensación agradable, suave y muy poco grasa
- Excelentes propiedades hidratantes y protectoras
- Compatible con un amplio rango de APIs e IDCs

FAGRON

¿Dónde encontrar información?

www.fagron.es



Para saber compatibilidades de principios activos, modus operandi y caducidades puede consultar:

FAGRON
Compounding Matters

Formulaciones individualizadas clasificadas por principio activo e indicación.

App Fagron®

Fagron Formulas

¡GRATIS!

Muchas gr@cias

Consultas@fagron.es

Facebook

Twitter

www.compounding matters.com

www.fagron.es

Medicamentos Peligrosos. Un nuevo reto.

Dr José Mª Alonso Herreros.

Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Especialista en Farmacia Industrial y Galénica.

Hospital General Universitario
Los Arcos Mar Menor.

España | Comunidad Valenciana

Envenenados por su trabajo

- Varios enfermeros de La Fe que sufren cáncer presentan ya documentación ante el juez por sus años de manipulación de biopeligrosos
- Se han detectado 23 procesos tumorales y entre los trabajadores de la UCI y Reanimación hay tres fallecimientos

SANIDAD ⓘ www.elmundo.es/comunidad-valenciana/2017/03/26/58d6a57de5fdea8d628b45f0.

Redacción Médica
@redaccionmedica
Siguiendo

#Enfermería Recorte salarial a la enfermera embarazada si no maneja sustancias tóxicas

redacción médica 13 de abri

Peligrosos para todos

Victor Aznar Marcén, presidente del Sindicato

Expedientan a una enfermera embarazada por negarse a manipular un 'biopeligroso'

American Society of Health-System Pharmacists®

Hazardous Drugs 1990

CDC Workplace Safety and Health

Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings

2004

NIOSH ALERT

NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2016

87.1:16

MEDICAMENTOS PELIGROSOS

Medidas de prevención para su preparación y administración

DOCUMENTOS TÉCNICOS

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE EMPLEO Y SEGURIDAD SOCIAL

5% - ¡¡Y a usted que demonios le importa!!.

47.5% - ¡¡Pero si siempre lo hemos hecho así!!

47.5% - Es que necesitaríamos más medios:andamios escaleras, arneses....

MINISTERIO
DE SANIDAD Y CONSUMO

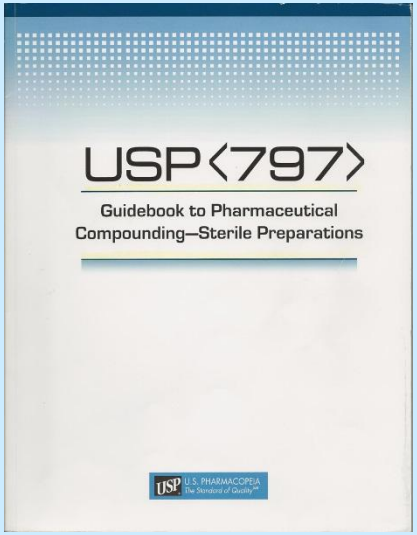
5185 *REAL DECRETO 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.*

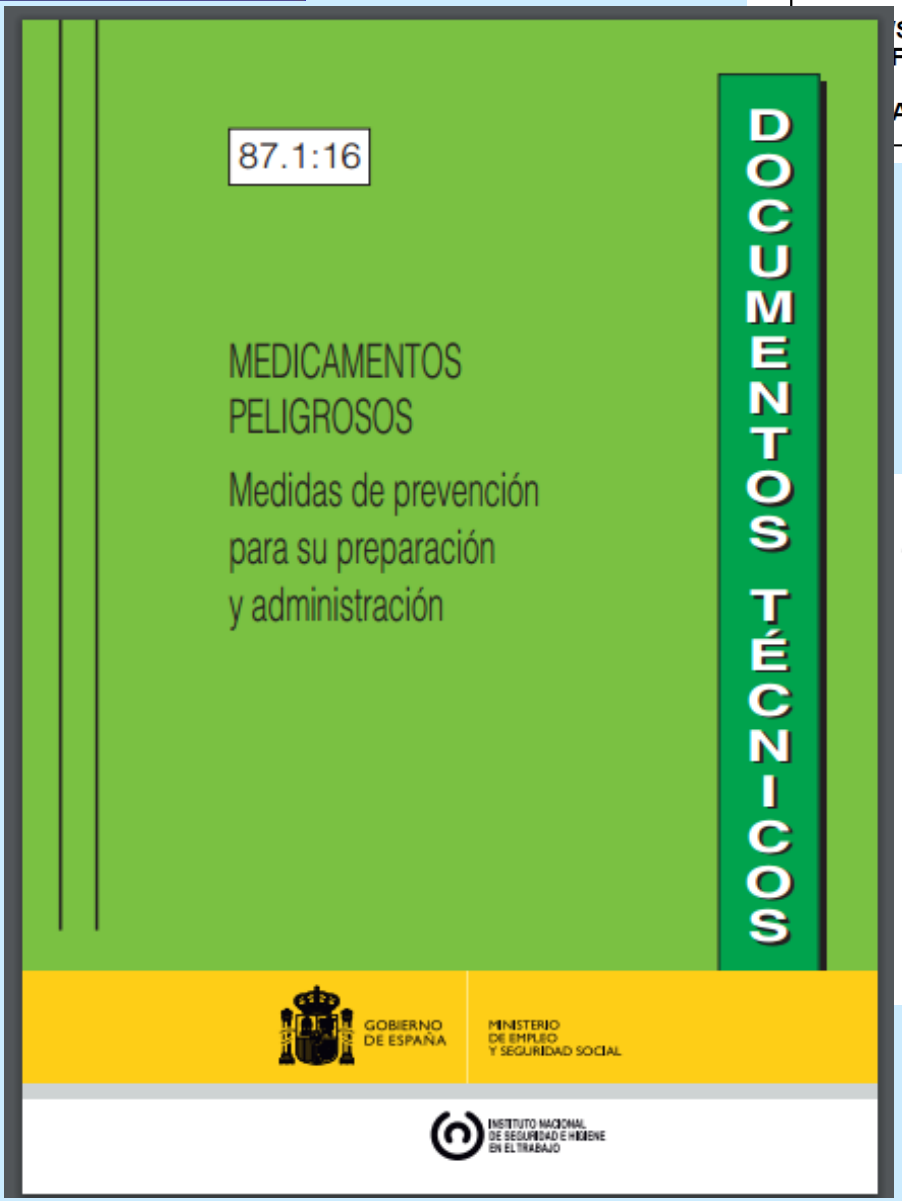
PIC/S

PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

PE 010-3
1 October 2008

'S GUIDE TO GOOD PRACTICES
FOR THE PREPARATION OF
MEDICINAL PRODUCTS IN
ALTHCARE ESTABLISHMENTS





MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria

COUNCIL OF EUROPE CONSEIL DE L'EUROPE
Committee of Ministers
Comité des Ministres

¡¡Pero si siempre lo hemos hecho así!!

¿ Es que lo estábamos haciendo mal?

Reposacabezas delantero

Frenos de disco delanteros

ABS, AIRBAGS laterales, frontales y de cortinilla, EBT, Ayuda electrónica a la frenada, a la dirección....

LOGRAR NUEVOS Y MEJORES ESTANDARES

¡¡¡MAXIMA SEGURIDAD!!!

Sanidad exige ya equipos de ébola al SAMU para preparar cancerígenos

Manda una circular en la que establece que los trabajadores de emergencias deberán usar mascarilla, gafas y guantes cuando preparen fenitoína como lo que se deben utilizar para la protección ante una posible infección del virus

VICENTE USEROS VALENCIA

La Conselleria de Sanidad, que dirige Carmen Montón, se ha tomado muy en serio los efectos nocivos que puede generar la manipulación de los fármacos biopeligrosos entre el personal médico y sanitario. La prueba es que desde el Servicio de Emergencias Sanitarias se ha remitido una carta a todos los coordinadores de equipo, médicos, enfermeros y técnicos especialistas sanitarios en la que se advierte del peligro que supone la manipulación de medicamentos cancerígenos dentro de las ambulancias SAMU (Servicio de Atención Médica de Urgencia).

El texto, firmado por el subdirector del Servicio de Emergencias, Miguel Alberola, describe que para adaptar el sistema de trabajo de los empleados de Emergencias a las nuevas normas de manipulación, preparación y empleo de la fenitoína —es un antiepiléptico usado en casos de convulsiones— habrá que usar gafas, máscara y guantes como los que se deben llevar en los casos de ébola.

El comunicado detalla como recomendaciones que la fenitoína se deberá manejar «empleando gafas de protección ocular (UNE en 166), guantes de látex o nitrilo sin polvo (UNE en 374) y mascarilla FFP3». Un material que el subdirector de Emergencias recuerda que se encuentra «todo disponible dentro del EPI —equipo de protección individual— puesto a disposición del personal de ambulancias, como el EPI preparado para los pacientes sospechosos de estar afectados del virus ébola».

Una recomendación que se ha asumido por los trabajadores con cierto pesimismo, porque aunque son conscientes de que los integrantes de los equipos del SAMU deben protegerse ante cualquier agente biopeligroso existen otras medidas que no dificultan el trabajo de las emergencias clínicas a domicilio o de urgencia.

El representante del sindicato CSIF en Emergencias, Emilio Aguilar, considera que lo importante es «primar la protección del trabajador». De ahí que acepte que el objetivo de este protocolo de acción ante la fenitoína sea positivo, «especialmente, porque hasta la fecha siempre hemos preparado este fármaco de alto contenido tóxico sin ningún tipo de protección».

Sin embargo, Emilio Aguilar solicita a las autoridades sanitarias una alternativa terapéutica para evitar que los empleados del SAMU deban preparar medicamentos como la fenitoína cuando cubren una asistencia de máxima urgencia. El sindicalista recuerda que hay otras fórmulas clínicas que ofrecen unos efectos «muy similares» y «que no requieren preparación *in situ*» y otras que ya vienen «listas para suministrarse en los enfermos, como el diazepam o valium».

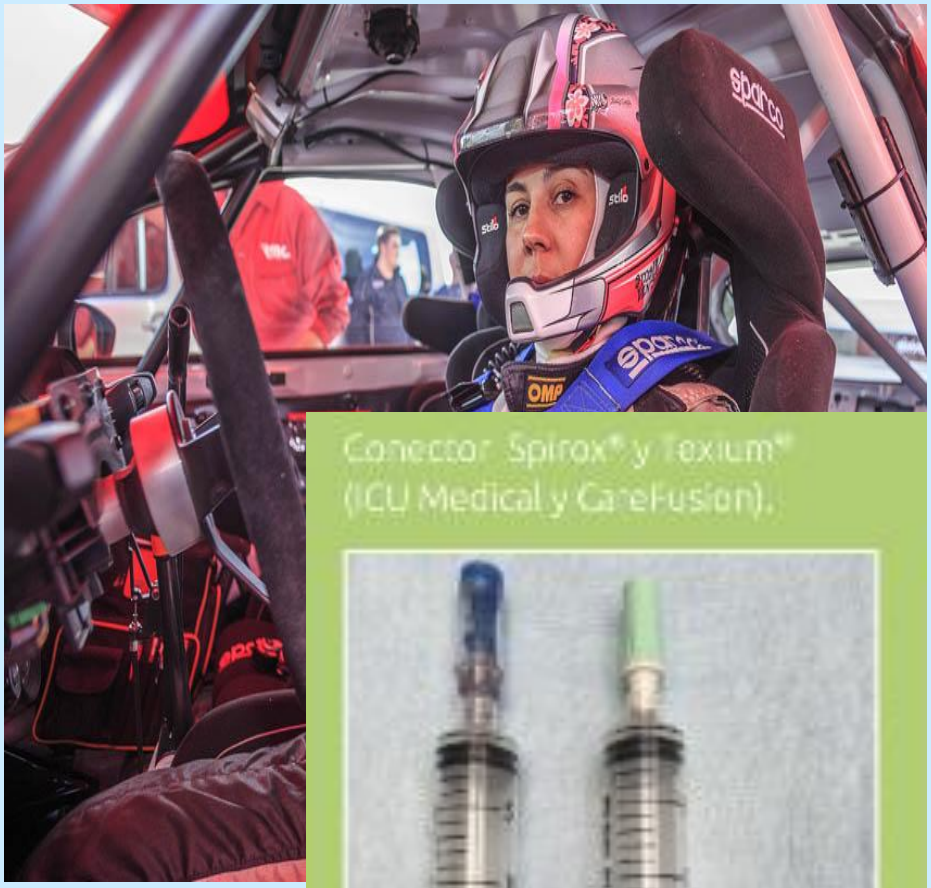
NINGÚN NIVEL DE EXPOSICIÓN En los folletos informativos de los hospitales sobre sustancias peligrosas se considera la fenitoína como un fármaco carcinógeno humano. De hecho se advierte de que no puede existir ningún nivel de exposición inocuo a un carcinógeno, debe reducirse al mínimo nivel posible todo el contacto. Esta sustancia química figura en la Special Health Hazard Substance List (Lista de sustancias muy peligrosas para la salud). De hecho se avisa de que puede afectar por inhalación e irritar la piel y los ojos. Su exposición repetida podría causar daño al hígado y al riñón.

Máscara con gafas de protección que se utiliza en los casos de infección por el virus ébola. P.RUBIO

Los trabajadores piden alternativas terapéuticas para no perder tiempo al ponerse el nuevo equipo

El hecho de preparar los fármacos en la propia ambulancia «supone un problema añadido que va a recrudecerse cuando los trabajadores que deben asistir a los pacientes tengan que ponerse el equipo de gafas, máscara y guantes que exige el nuevo protocolo para la preparación, manipulación y empleo de la fenitoína», según el responsable del CSIF, quien recordó que cuando un equipo del SAMU acude a una emergencia el factor tiempo determina si una persona vive o no.

«Ahora, cuando un paciente sufra convulsiones de epilepsia debemos constatar su problema, ponernos el equipo y, entonces, preparar el fármaco que luego debemos suministrar», argumentó Aguilar. Unos minutos que, si todo va bien permitirán reanimar al enfermo, «pero que pueden suponer que su estado empeore o que entre en una situación más crítica», concluyó el especialista.



Si, pero.....

¿PERO QUE ES UN "MEDICAMENTO PELIGROSO"?

1 - Aquellos que presentan algún riesgo para el paciente si no se administra correctamente.

2 - Todos los medicamentos son peligrosos si son usados incorrectamente.

3 - Aquellos que presentan riesgo teratógeno y carcinogénico

4 - Aquellos que presentan algún tipo de peligro para el manipulador

Aquellos que presentan algún riesgo para el paciente si no se administra correctamente.

Tabla 2. Relación del ISMP de medicamentos de alto riesgo en hospitales

▶ Grupos terapéuticos

- **Agentes de contraste IV**
- **Agentes inotrópicos IV** (ej. digoxina, milrinona)
- **Agonistas adrenérgicos IV** (ej. ADRENalina, DOPamina, noradrenalina)
- **Anestésicos generales inhalados e IV** (ej. ketamina, propofol)
- **Antagonistas adrenérgicos IV** (ej. esmolol, labetalol)
- **Antiagregantes plaquetarios IV** (ej. abciximab, eptifibatida, tirofibán)
- **Antiarrítmicos IV** (ej. amiodarona, lidocaína)
- **Anticoagulantes orales** (ej. acenocumarol, dabigatrán)
- **Antidiabéticos orales** (ej. gliBENCLAMida)
- **Bloqueantes neuromusculares** (ej. suxametonio, rocuronio, vecuronio)
- **Citostáticos, parenterales y orales**
- **Heparina y otros anticoagulantes parenterales** (ej., antitrombina III, heparina sódica, enoxaparina, fondaparinux, lepirudina)
- **Insulinas IV y subcutáneas**
- **Medicamentos para sedación moderada IV** (ej. midazolam, dexmedetomidina)
- **Medicamentos orales para sedación moderada en niños** (ej. hidrato de cloral, midazolam)
- **Medicamentos que tienen presentación convencional y en liposomas** (ej. anfotericina B)
- **Medicamentos para administración por vía epidural o intratecal**
- **Nutrición parenteral**
- **Opiáceos IV, transdérmicos y orales** (todas las presentaciones)
- **Soluciones cardiopléjicas**
- **Soluciones de glucosa hipertónica** (≥ 20%)
- **Soluciones para diálisis** (peritoneal y hemodiálisis)
- **Trombolíticos** (ej. alteplasa, tenecteplasa)

▶ Medicamentos específicos

- **Agua estéril** para inyección, inhalación e irrigación en envases de volumen ≥ 100 mL (excluyendo botellas)
- **Cloruro potásico, IV** (solución concentrada)
- **Cloruro sódico hipertónico (≥ 0,9%)**
- **Epoprostenol IV**
- **Fosfato potásico IV**
- **Metotrexato oral** (uso no oncológico)
- **Nitroprusiato sódico IV**
- **Oxitocina IV**
- **Prometazina IV**
- **Sulfato de magnesio IV**
- **Tintura de opio**
- **Vasopresina**

Todos los medicamentos son peligrosos si son usados incorrectamente

Aquellos que presentan riesgo teratógeno y carcinogénico

¡¡Casi!!. Lista positiva del NIOSH y del INSHT

- Grupo 1: medicamentos antineoplásicos.
- Grupo 2: medicamentos no antineoplásicos que cumplen al menos un criterio de la Tabla 1.
- Grupo 3: medicamentos que presentan riesgo para el proceso reproductivo y

• Carcinogenicidad
• Teratogenicidad u otra toxicidad para el desarrollo
• Toxicidad reproductiva
• Toxicidad en órganos a bajas dosis
• Genotoxicidad
• Nuevos medicamentos con perfiles de estructura y toxicidad similar a medicamentos existentes que se determinaron como peligrosos según los criterios anteriores

Aquellos que presentan algún tipo de peligro para el manipulador

NO INCLUYEN:

- **Pentamidina**
- **Metacolina**
- **Producto sanitario**
- **Inflamables, corrosivos...**
- **Principios activos puros (LISTAS IARC)**

....

Riesgos Químicos: CANCERIGENOS MUTAGENICOS Y TERATOGENICOS

International Agency for Research on Cancer

World Health Organization

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans

Grupo 1: "carcinógeno para el ser humano".

Grupo 2
2A: "Probablemente carcinógeno para el ser humano" Hay pruebas suficientes de que puede causar cáncer a los humanos, pero actualmente no son concluyentes.

2B: "Posiblemente carcinógeno para el ser humano" Hay algunas pruebas de que puede causar cáncer a los humanos pero de momento están lejos de ser concluyentes. Ej: carcinogénica en animales pero no hay pruebas en humanos

Grupo 3: "No puede ser clasificado respecto a su carcinogenicidad para el ser humano" Actualmente no hay ninguna prueba de que cause cáncer a los humanos.

Grupo 4: "Probablemente no carcinógeno para el ser humano" Hay pruebas suficientes de que no causa cáncer a los humanos.

Agents Classified by the *IARC Monographs*, Volumes 1–116

CAS No.	Agent	Group
50-00-0	Formaldehyde	1
50-18-0 6055-19-2	Cyclophosphamide	1
52-24-4	Thiotepa	1
55-98-1	Busulfan	1
71-43-2	Benzene	1
298-81-7	Methoxsalen (8-methoxypsoralen) plus ultraviolet A radiation	1
299-75-2	Treosulfan	1

Agents Classified by the *IARC Monographs*, Volumes 1–116

CAS No.	Agent	Group
3795-88-8	5-(Morpholinomethyl)-3-[(5-nitrofurfurylidene)-amino]-2-oxazolidinone	2B
4342-03-4	Dacarbazine	2B
11056-06-7	Bleomycins	2B
65271-80-9	Mitoxantrone	2B
67730-10-3	Glu-P-2 (2-Aminodipyrido[1,2-a:3',2'-d]imidazole)	2B
67730-11-4	Glu-P-1 (2-Amino-6-methyldipyrido[1,2-a:3',2'-d]imidazole)	2B

Riesgos Químicos: CANCERIGENOS MUTAGENICOS Y TERATOGENICOS

Agents Classified by the *IARC Monographs*, Volumes 1–116

CAS No.	Agent	Group
56-55-3	Benz[a]anthracene	2B
57-14-7	1,1-Dimethylhydrazine	2B
57-41-0	Phenytoin	2B
57-57-8	beta-Propiolactone	2B
67-66-3	Chloroform	2B
67-72-1	Hexachloroethane	2B
71-58-9	Medroxyprogesterone acetate	2B
72-57-1	Trypan blue	2B
75-60-5	Dimethylarsinic acid	2B
76-03-9	Trichloroacetic acid	2B
76-44-8	Heptachlor	2B

¿Y no podían haber puesto un nombre más claro?

formacion.sefh.es/dpc/sefh-curso-esteriles/tema04_menu01a_submenu01_diapo01.php

4.a.2. Medicamentos citotóxicos

Los medicamentos utilizados en el tratamiento del cáncer se llaman tradicionalmente citostáticos por causar daño celular no selectivo para las células tumorales al interrumpir el ciclo celular en alguna de sus fases. En los últimos años, los nuevos tratamientos desarrollados se diferencian de los citostáticos clásicos por controlar el crecimiento tumoral mediante otros mecanismos de acción. Por consiguiente, el término antineoplásico es más amplio y actual, para denominar a los medicamentos utilizados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas.

En las guías y manuales internacionales - NIOSH, OSHA y ASHP- se utiliza un concepto más global denominado "hazardous drugs" (fármacos de riesgo) para definir todos los agentes citotóxicos, es decir, con capacidad de producir daño al personal manipulador debido a su toxicidad inherente. Se identifican con una o más de las siguientes características: carcinogénicos, mutagénicos, teratogénicos y/o tóxicos para la reproducción.

Entre estos fármacos de riesgo, algunos son antivirales (ejemplos: ganciclovir, cidofovir), antiprotozoarios (ejemplos: pentamidina), inmunosupresores (ejemplos: ciclosporina, tacrolimus), inmunomoduladores (ejemplos: interferones, aldesleukina), anticuerpos monoclonales (ejemplos: rituximab, bevacizumab, trastuzumab).

DANGER

DANGER
KEEP
OUT

TNT
HANDLE WITH
CARE
HANDLE WITH CARE

DANGER

www.ohsrep.org.au/hazards/chemicals/dangerous-or-hazardous-whats-the-difference

Dangerous or Hazardous? What's the difference?

Hazardous substances are classified based only on *health effects* (whether they are immediate or long term), while dangerous goods are classified according to their *immediate physical or chemical effects*, such as fire, explosion, corrosion and poisoning, affecting property, the environment or people.

"Hazardous Substances" have the potential to harm human health. They may be solids, liquids or gases; they may be pure substances or mixtures. When used in the workplace, these substances often produce vapours, fume, dusts and mists. There are many industrial, laboratory and agricultural chemicals which are classified as hazardous. Hazardous substances may cause immediate or long-term health effects. Exposure could result in:

www.usp.org/es/inicio-de-asistencia-tecnica/preguntas-frecuentes/farmacos-peligrosos-manipulacion-en-entornos-de-cuidados-de-la-salud

U.S. Pharmacopeial Convention

Búsqueda

Calendario de USP | Preguntas Frecuentes | Asistencia

Preguntas Frecuentes: <800> Fármacos Peligrosos– Manipulación en Entornos de Cuidados de la Salud

87.1:16

MEDICAMENTOS PELIGROSOS

Medidas de prevención para su preparación y administración

DOCUMENTOS TÉCNICOS

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE EMPLEO Y SEGURIDAD SOCIAL

¿PERO COMO DEBEMOS TRABAJAR CON UN "MEDICAMENTO PELIGROSO"?

1 – No deben manipularse en planta bajo ningún concepto.

2 – Con utilizar "sistemas cerrados" ONB en planta es bastante.

3 – Los medicamentos peligrosos NO estériles DEBEN manipularse en una Cabina de Flujo Laminar Vertical.

4 -Los varones que intentan procrear no necesitan protección especial al trabajar con medicamentos con toxicidad reproductiva.

No deben manipularse en planta bajo ningún concepto.

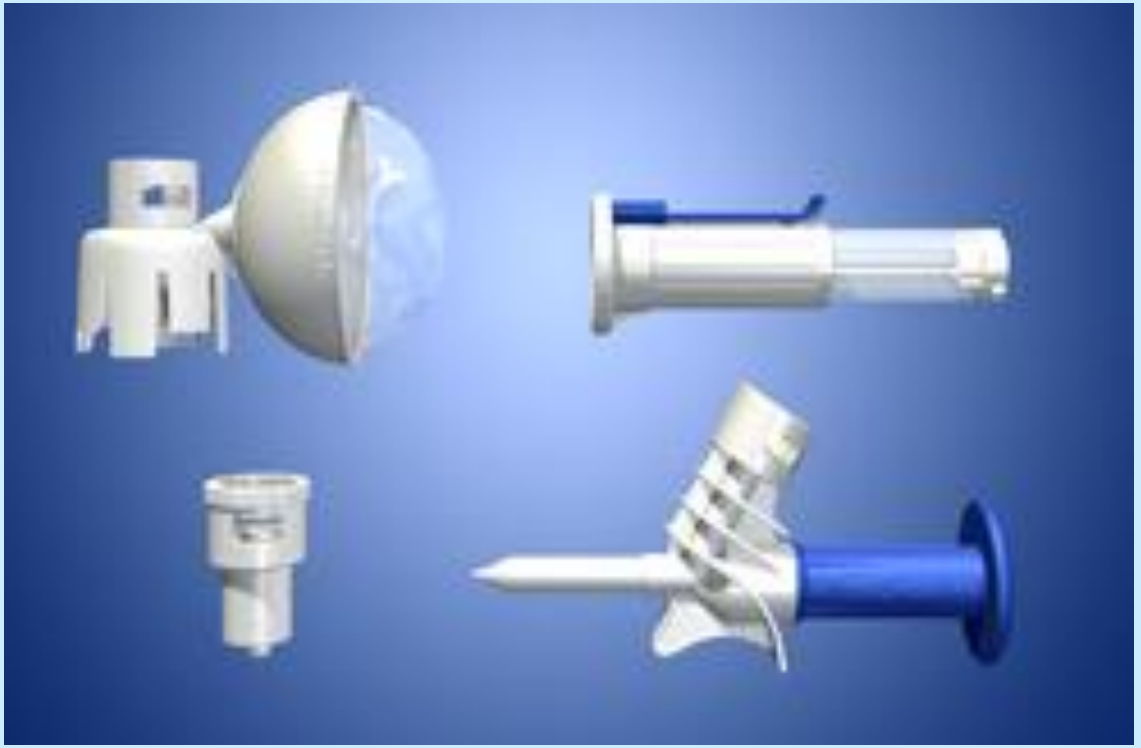
Actividad	Localización	Cabina	Área de trabajo		
			Filtración HEPA	Recambio aire/hora	Presión (Pa)
Desembalaje	Área designada para recepción				Neutra o negativa
Desempaquetado de MP dañados	Área designada para recepción	Clase I o recinto ventilado			Almacén presión negativa sólo en estériles
Almacenamiento	Área designada para almacena-miento			12	
Preparaciones no estériles	Sala separada para no estériles	Clase I o recinto ventilado. Si CSB uso exclusivo*	No se requie-re si solo se manipula en la cabina, aunque preferible	12	Negativa mínimo 10 respecto al área contigua
Acondicionamiento de formas orales sin manipular	Sala separada para no estériles	Se puede prescindir de requerimientos de contención			
Preparaciones estériles	Sala ISO 7 presión negativa	CSB o aislador Ventilación externa	Requerido para mante-ner control de la sala	30	Negativa mínimo 10 respecto al área contigua
	Área separada no clasificada con presión negativa	CSB o aislador Ventilación externa	No se requie-re si el aisla-dor cumple criterios	12	

T05

Tabla 5.

Recomendaciones sobre la localización física y las instalaciones (cabina y área de trabajo) según la actividad a realizar.

Con utilizar “sistemas cerrados” ONB en planta es bastante



Con utilizar "sistemas cerrados" ONB en planta es bastante

T06

Tabla 6.

Distintos tipos de sistemas cerrados clasificados por la *Food and Drug Administration* como cerrados.

Sistema cerrado	Compañía	Página web	Código ONB	Distribuidor en España
ONGUARD™ con componentes Tevadaptor™	B. Braun	http://www.bbraunusa.com	Sí	No
PhaSeal™	Becton Dickinson and Company (BD)	http://www.bd.com/pharmacy/phaseal/	Sí	BD Grifols
Sistema cerrado CareFusion*: Conector texium® y válvula y SmartSite® y ViaIS-	BD	http://www.carefusion.com/medical-products/infusion/iv-therapy/chemo-safety-system.aspx	No	BD
EQUASHIELD®	Equashield Medical LTD	http://equashield.com/	Sí	Palex

CERTIFICADO ONB:

No existe un sistema homogéneo para obtenerlo (propuesta del NIOSH con isopropílico)

Puede ser ONB para alguna de las fases, pero no para el resto (preparación vs administración)

Necesidad de formación específica

Falsa sensación de seguridad

Evidence-based Guidelines for
Best Practice in Urological Health Care

Intravesical instillation

with mitomycin C or bacillus Calmette-Guérin in non-muscle invasive bladder cancer

European Association of Urology Nurses

2015

Fig. 2a Equipment for reconstitution with a CSTD

Fig. 2b Dissolved BCG

Fig. 2c Syringe BCG using a CSTD

(Courtesy: W. De Blok – BD PhaSeal shown)

NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2016

Table 5 (Continued). Personal protective equipment and engineering controls for working with hazardous drugs in healthcare settings*

Formulation	Activity	Double chemo-therapy gloves	Protective gown	Eye/face protection	Respiratory protection	Ventilated engineering control
Solution for irrigation	Compounding	yes	yes	yes, if not done in a control device	yes, if not done in a control device	yes, BSC or CACI; use of CSTD rec-ommended

- Nivel de exposición: capacidad de penetración o absorción del medicamento, concentración, cantidad, duración y frecuencia de la manipulación, tipo de actividad, lugar y riesgo de exposición asociado.

Los efectos sobre la salud de los Medicamentos Peligrosos están asociados a sus efectos terapéuticos y/o a sus efectos secundarios, que se admiten por ser menores o, en algunos casos, inevitables, como con los efectos cancerígenos asociados al uso de muchos citostáticos. Dichos efectos quedan justificados en los pacientes por presentar un balance beneficio/riesgo favorable pero se deben evitar de manera radical en el personal sanitario y cuidadores para los que no existe beneficio clínico. Siguiendo la legislación vigente (ver el apartado correspondiente) se deben adoptar medidas que eviten o minimicen la exposición a Medicamentos Peligrosos y garanticen condiciones óptimas de trabajo y seguridad; las organizaciones sanitarias deben asegurar las medidas de prevención primaria colectiva, técnicas y organizativas, que deben anteponerse a las de protección individual.

Mitomicina polvo para solución inyectable (*Mytomicin-C*)	Vial	Preparar en CSB IIb o AE, con doble guante, bata y mascarilla. Utilizar SCTM. Dispensar con el equipo de administración purgado.

Los medicamentos peligrosos NO estériles DEBEN manipularse en una Cabina de Flujo Laminar Vertical.

Actividad	Localización	Cabina	Área de trabajo		
			Filtración HEPA	Recambio aire/hora	Presión (Pa)
Desembalaje	Área designada para recepción				Neutra o negativa Almacén presión negativa sólo en estériles
Desempaquetado de MP dañados	Área designada para recepción	Clase I o recinto ventilado			
Almacenamiento	Área designada para almacena-miento			12	
Preparaciones no estériles	Sala separada para no estériles	Clase I o recinto ventilado. Si CSB uso exclusivo*	No se requie-re si solo se manipula en la cabina, aunque preferible	12	Negativa mínimo 10 respecto al área contigua
Acondicionamiento de formas orales sin manipular	Sala separada para no estériles	Se puede prescindir de requerimientos de contención			
Preparaciones estériles	Sala ISO 7 presión negativa	CSB o aislador Ventilación externa	Requerido para mante-ner control de la sala	30	Negativa mínimo 10 respecto al área contigua
	Área separada no clasificada con presión negativa	CSB o aislador Ventilación externa	No se requie-re si el aisla-dor cumple criterios	12	

CSB: cabina de seguridad biológica; MP: medicamentos peligrosos; HEPA: *High Efficiency Particulate Air*.

*Si excepcionalmente se usa la CSB de estériles, hay que limpiar y desinfectar antes de elaborar estériles. CVEC en funcionamiento continuo si se preparan estériles, o bien si la CSB no está ubicada en un área de presión negativa.

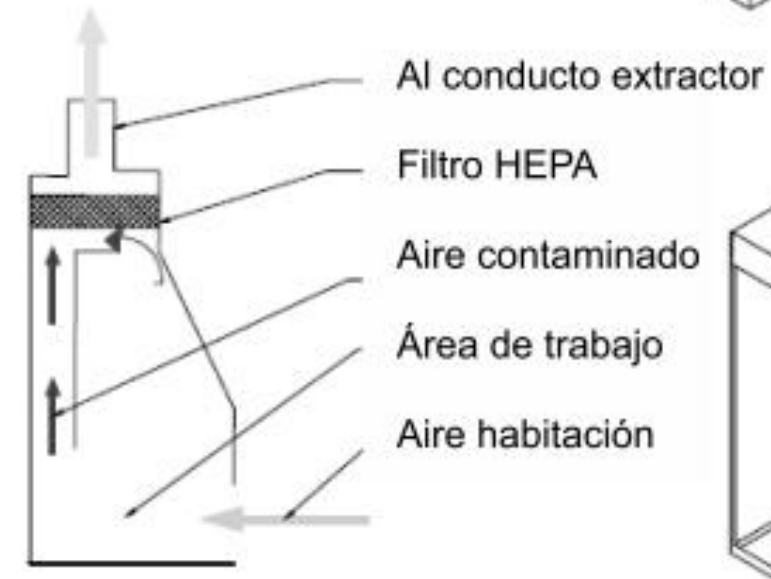
T05

Tabla 5.

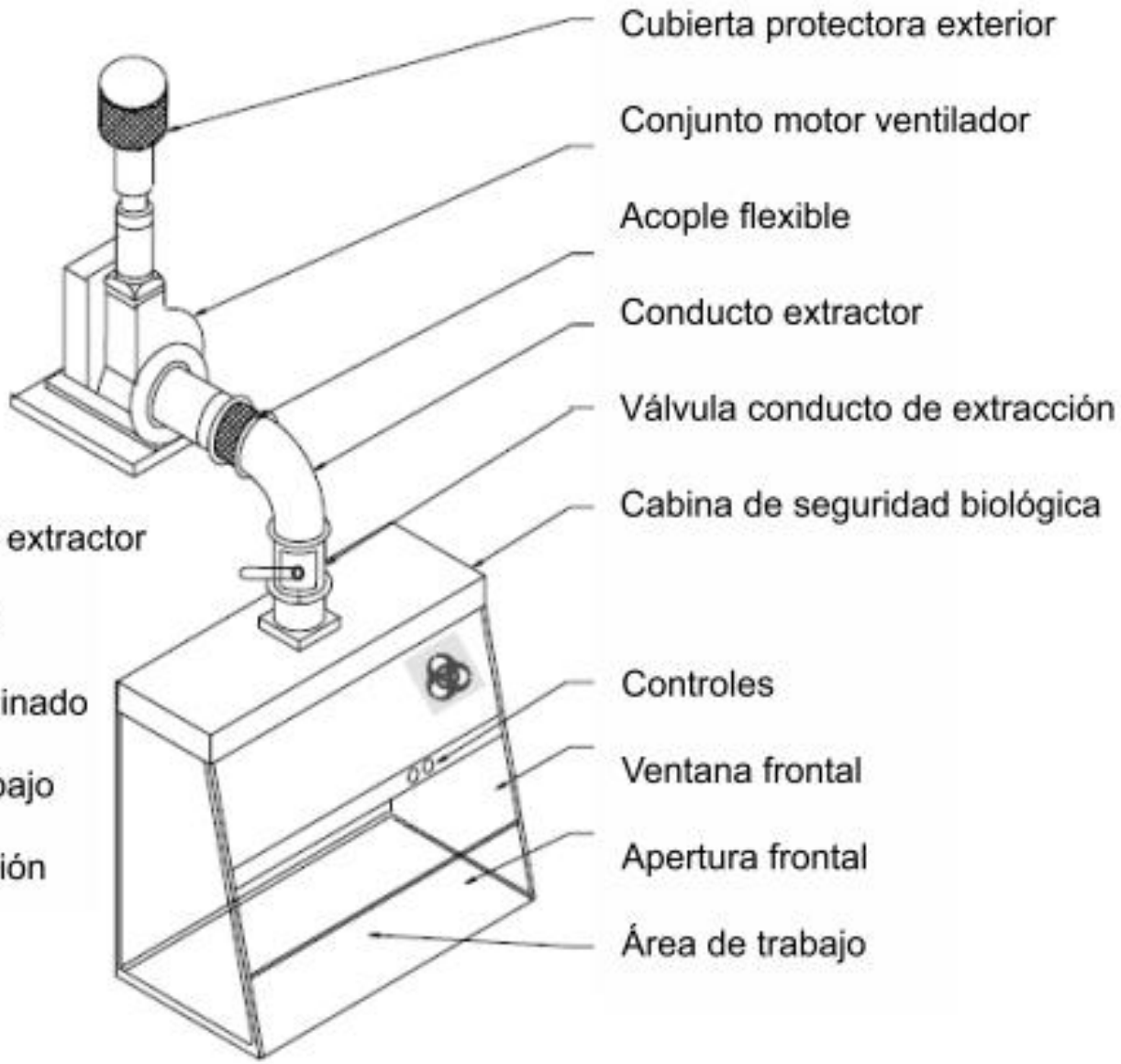
Recomendaciones sobre la localización física y las instalaciones (cabina y área de trabajo) según la actividad a realizar.

Cabina de seguridad biológica Clase I

Clase I o recinto ventilado.
Si CSB uso exclusivo*



corte lateral



vista isométrica

https://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/m7808.pdf

Activity	Location	C-PEC	HEPA filtration
		used only for nonsterile HD preparations	
Nonsterile preparations	Separate room for nonsterile HDs	Negative-pressure, ventilated enclosure, such as a Class 1 BSC or CVE	Not required if hazardous preparations are handled only in the C-PEC
Sterile preparations	Negative-pressure ISO Class 7 room	Class II BSC or CACI	Required in supply to maintain room state of control
	Negative-pressure SCA	Class II BSC or CACI	Not required if CACI meets minimum criteria established in the chapter

1163 **Containment ventilated enclosure (CVE):** A full or partial enclosure that uses
1164 ventilation principles to capture, contain, and remove airborne contaminants (through
1165 HEPA filtration) and prevent their release into the work environment (see *Table 2*).

Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria

1163 **Containment ventilated enclosure (CVE):** A full or partial enclosure that uses
1164 ventilation principles to capture, contain, and remove airborne contaminants (through
1165 HEPA filtration) and prevent their release into the work environment (see *Table 2*).

Los varones que intentan procrear no necesitan protección especial al trabajar con medicamentos con toxicidad reproductiva.

The drugs in **Table 3** primarily meet the NIOSH criteria for reproductive hazards. They represent a potential occupational hazard to males or females who are actively trying to conceive, women who are pregnant or may become pregnant, and women who are breast feeding, as they may be present in breast milk. Unopened, intact tablets and capsules may not pose the same degree of occupational risk as injectable drugs that usually require extensive preparation. Cutting, crushing, or otherwise manipulating tablets and capsules will increase the risk of exposure to workers. The manufacturer's safe-handling guidance (MSHG) is typically in Section 16 of the DPI. See Table 5 for safe handling recommendations.

*Drugs in red font were added in 2016.

NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2016

¿Y QUE HACEMOS?

Farm Hosp. 2017;**41(2)**:257-269

Farmacia HOSPITALARIA
ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

ORIGINALES
Artículo bilingüe inglés/español

Impact of the new handling recommendations for hazardous drugs in a hospital pharmacy service

Impacto de las nuevas recomendaciones de manipulación de medicamentos peligrosos en un servicio de farmacia

Beatriz G García-Alcántara[1], Catalina Perelló Alomar[2], Elena Moreno Centeno[2], Pilar Modamio[1], Eduardo L Mariño[1] and Olga Delgado Sánchez[2]

[1]Clinical Pharmacy and Pharmacotherapy Unit, Department of Pharmacy a Faculty of Pharmacy and Food Sciences, Universitat de Barcelona, Ba Espases. Palma de Mallorca.

Farm Hosp. 2017;**41(2)**:222-256

Farmacia HOSPITALARIA
ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

ORIGINALES
Artículo bilingüe inglés/español

Safe procedure development to manage hazardous drugs in the workplace

Desarrollo de un procedimiento para el manejo seguro de medicamentos peligrosos

Marisa Gaspar Carreño[1], Rubén Achau Muñoz[1], Fátima Torrico Martín[1], Juan José Agún González[2], José Cristóbal Sánchez Santos[3], Ana Cristina Cercos Lletí[4] and Pedro Ramos Orozco[5]

[1]Servicio de Farmacia. Hospital Intermutual de Levante. [2]Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Hospital Intermutual de Levante. [3]Dirección Médica. Hospital Intermutual de Levante. [4]Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Doctor Peset. [5]Servicio de Hospitalización y Urgencias. Hospital Intermutual de Levante. España.

PROCEDIMIENTO GENERAL

1 – Detectar los MP usados en nuestro centro.

2 – Identificar la correcta manipulación de los MP

3 – Establecer las cargas de trabajo y los medios necesarios

4 – Implantar medidas de identificación y avisos

5 – Implantar formación específica para el personal

6 – OBTENER LOS MEDIOS NO DISPONIBLES NECESARIOS

7 – "Actualizar la lista"

2 – Identificar la correcta manipulación de los MP

Tabla 8.

Recomendaciones del equipo a utilizar según tareas específicas en la manipulación de medicamentos peligrosos no estériles.

Forma farmacéutica	Tipo de actividad	Tareas específicas de manipulación	Guante	Bata	Gafas	Mascarilla
Formas sólidas orales	Preparación	Elaborar fórmulas magistrales sólidas orales (pesar, mezclar, disolver, diluir…)	Sí. Doble par	Sí	Sí. Salvo uso de CSB con protección frontal	Sí
		Redosificar formas sólidas orales íntegras (partir, cortar, triturar comprimidos, abrir cápsulas)	Sí. Doble par	Sí	Sí. Salvo uso de CSB con protección frontal	Sí
		Reenvasar formas sólidas orales íntegras	Sí. Un par	Sí	No	No
		Reenvasar formas sólidas orales manipuladas	Sí. Doble par	Sí	No	No
	Dispensación	Formas sólidas orales acondicionadas en dosis unitarias	Sí. Un par	No	No	No
		Recuento de formas sólidas orales íntegras a partir de frascos multidosis	Sí. Un par	No	No	No
		Formas orales manipuladas	Sí. Un par	No	No	No
		Envases enteros de formas sólidas orales	Sí. Un par	No	No	No
		Envases enteros de formas sólidas orales con su acondicionamiento secundario	No	No	No	No
	Administración	Formas sólidas orales íntegras acondicionadas en dosis unitarias	Sí. Un par	No. Salvo riesgo de salpicadura	No. Salvo riesgo de salpicadura	No
		Formas sólidas orales manipuladas	Sí. Doble par	No. Salvo riesgo de salpicadura	No. Salvo riesgo de salpicadura	No
		Polvo por inhalación/aerosol	Sí. Doble par	Sí	Sí	Sí
Formas líquidas orales	Preparación	Elaborar fórmulas magistrales líquidas orales	Sí. Doble par	Sí	Sí. Salvo uso de CSB con protección frontal	Sí
		Redosificar formas líquidas orales	Sí. Doble par	Sí	Sí. Salvo uso de CSB con protección frontal	Sí
	Dispensación	Formas líquidas orales acondicionadas en dosis unitarias	Sí. Un par	No	No	No
		Envases enteros de formas sólidas orales	Sí. Un par	No	No	No
		Envases enteros de formas sólidas orales con su acondicionamiento secundario	No	No	No	No
	Administración	Formas orales redosificadas	Sí. Un par	No. Salvo riesgo de salpicadura	No. Salvo riesgo de salpicadura	No
		Desleír polvos y administrar	Sí. Doble par	Sí	Sí	Sí
		Líquidos por inhalación/aerosol	Sí. Doble par	Sí	Sí	Sí
Formas tópicas no estériles	Preparación	Elaborar fórmulas magistrales tópicas no estériles	Sí. Doble par	Sí	Sí. Salvo uso de CSB con protección frontal	Sí
	Dispensación	Envases enteros de formas tópicas con su acondicionamiento secundario	No	No	No	No
	Administración	Formas tópicas no estériles preparadas	Sí. Doble par	Sí	No. Salvo riesgo	No

Medicamento Forma farmacéutica *(Especialidades)*	Presentación	Recomendaciones de preparación	Recomendaciones de administración
Oxitocina solución inyectable (*Syntocinon*)	Ampolla	No se precisa protección salvo que el manipulador esté en situación de riesgo reproductivo, en cuyo caso debe contactar con el SPRL.	Sólo afecta a personal en riesgo reproductivo. No abrir las ampollas. Administrar con doble guante y bata; utilizar protección ocular cuando exista riesgo de salpicadura y respiratoria si hay posibilidad de inhalación. Contactar con SPRL.

como Fórmula Magistral. En algunos casos en los que por el uso del medicamento, la situación clínica, o la estabilidad del medicamento diluido no hace posible la preparación en CSB, se ha propuesto como opción, de forma excepcional, la preparación empleando equipos de protección personal.

DISPERSAR EN LUGAR DE TRITURAR.

Micofenolato de mofetilo polvo para suspensión oral (*Cellcept*)	Frasco	Preparar en CSB I con doble guante, bata y mascarilla.

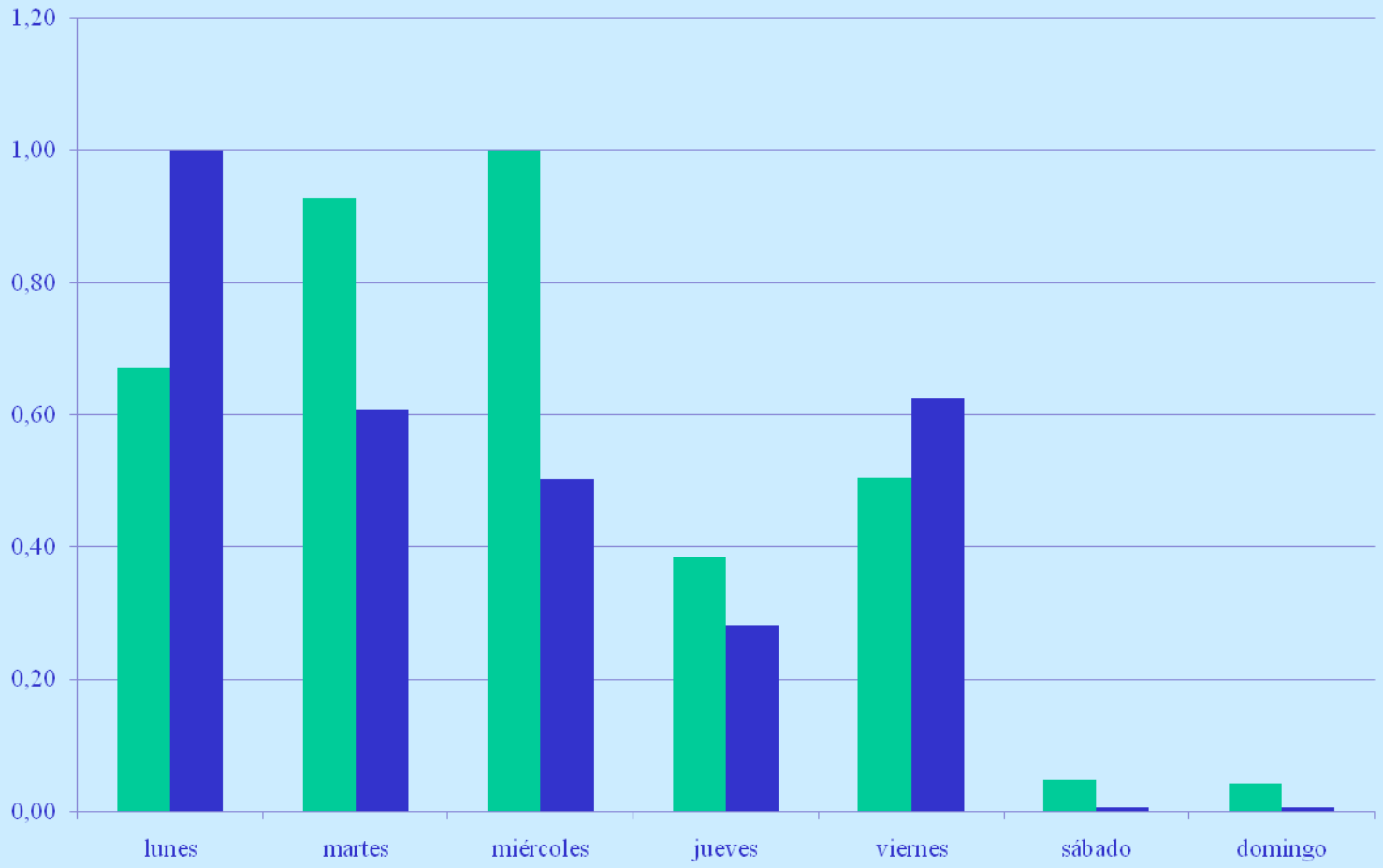
prolongada

Tacrolimus granulado para suspensión oral (*Modigraf*)	Sobre	Preparar en CSB I con doble guante, bata y mascarilla.

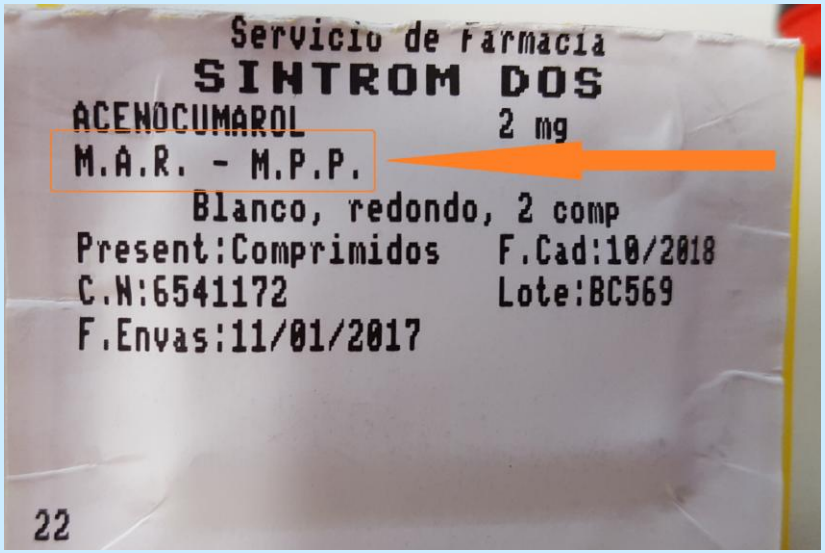
EFG)

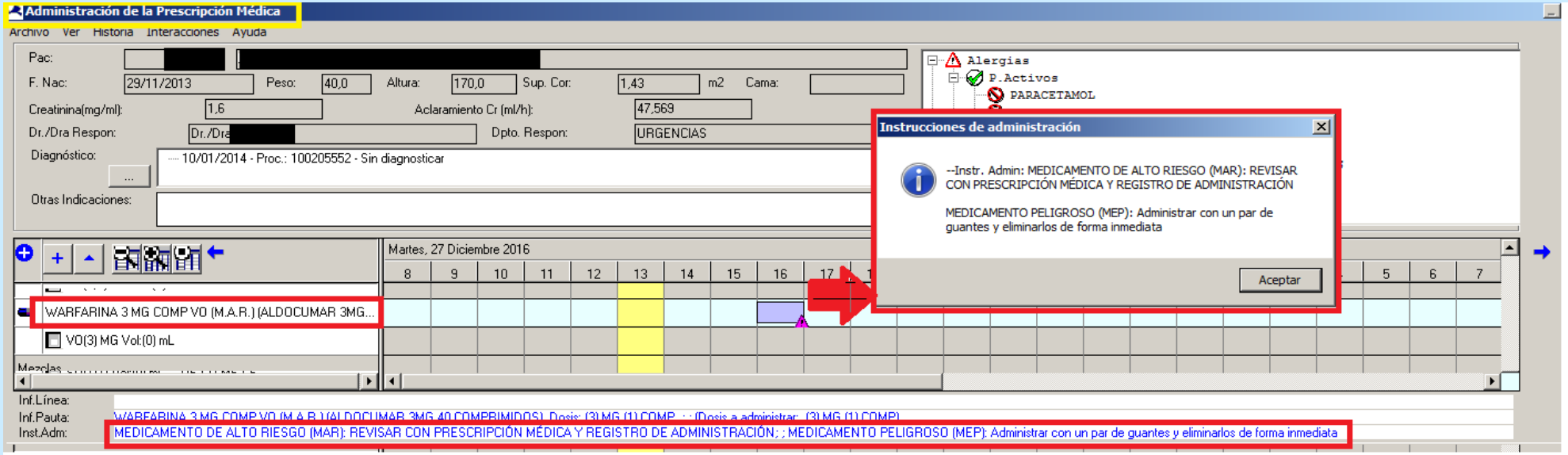
Valganciclovir polvo para suspensión oral (*Valcyte*)	Frasco	Preparar en CSB I con doble guante, bata y mascarilla.

3 – Establecer las cargas de trabajo y los medios necesarios



4 – Implantar medidas de identificación y avisos





ELABORADO POR:
NOMBRE y CARGO:
Silvia Compán. Técnico del Servicio de Prevención Mancomunado
Mariola Sirvent. Comisión Nacional de Farmacia

Los pictogramas que identifican estas medidas de prevención son:

	Si se requiere triturar la forma farmacéutica
	No triturar
	Utilizar mascarilla FFP3
	Utilizar un par de guantes de protección
	Utilizar doble guante (o un par si guante de protección química)

Medicamento	Presentación	Recomendaciones INSHT		Cabina de Seguridad	Mensaje Grupo HLA	
		Preparación	Administración		Pantalla GREEN CUBE /Stock de USO/ Farmacia dosis unitarias	
					Preparación	Administración
Ácido **Valproico** comprimido (*Depakine, Depakine Crono*)	Comprimido gastrorresistente	No precisa preparación.	Sólo afecta a personal en riesgo reproductivo: administrar con guante simple, no fraccionar ni triturar. Si es necesario fraccionar o triturar, utilizar la suspensión oral	NO		
Ácido **Valproico** solución oral (*Depakine*)	Frasco	No necesita preparación. No se precisa protección salvo que el manipulador esté en situación de riesgo reproductivo que, si tiene que preparar dosis unitarias, debe hacerlo en CSB I con doble guante, bata mascarilla, y contactar con SPRL.	Sólo afecta a personal en riesgo reproductivo: administrar con doble guante y bata; utilizar protección ocular e inhalatoria si se administra por sonda o el paciente no colabora	SI	Dosis unitarias en CBS	Sonda o paciente no colaborador

8
7
AUD SL 502 Servei d'Audiovisuals HUS
MEDICAMENT PERILLOS
(Risc reproductiu)
MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA
Uso hospitalario
Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

6 – OBTENER LOS MEDIOS NO DISPONIBLES NECESARIOS

47.5% - Es que necesitaríamos más medios:andamios escaleras, arneses....

UNIDADES DE TERAPIA INTRAVENOSA

RENTABILIDAD DE UNA UNIDAD DE MEZCLAS INTRAVENOSAS DE NUEVA CREACIÓN. ASPECTOS PRÁCTICOS Y RELACIÓN COSTE-BENEFICIO

Zamora Ardoy, M. A.*, *Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria, Farmacéutica Adjunta;*
Cabeza Barrera, J.*, *Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria, Jefe de Unidad;*
Moreno Díaz, T.*, *Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria, Farmacéutica Adjunta;*
García Lirola, M. A.**, *Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria.*

* Servicio de Farmacia. Hospital de Poniente. El Ejido (Almería). ** Coordinadora del Área del Medicamento. Distrito de Atención Primaria Poniente-Roquetas. El Ejido (Almería).

1130-6343/2006/30/6/351
Farmacia Hospitalaria
Copyright © 2006 Arán Ediciones, S. L.

Am J Hosp Pharm. 1993 Mar;50(3):463-6.
Justification of a pharmacy intravenous admixture service in an Australian hospital.

Plumridge RJ(1), Maher M.
Centralizing the preparation of i.v. admixtures in a hospital pharmacy resulted in significant time savings and cost avoidance.

Original Article

Journal of Oncology Pharmacy Practice

J Oncol Pharm Practice
0(0) 1–9
© The Author(s) 2014
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1078155214520820
opp.sagepub.com
SAGE

Economic assessment of aseptic compounding rooms in hospital pharmacies in five European countries

Bérengère Dekyndt[1], Bertrand Décaudin[1,2], Damien Lannoy[1,2] and Pascal Odou[1,2]

dad y compatibilidad de las mezclas

AD DE LAS DILUCIONES DE CUBICIN® 500 mg EMEA vs HEALTH CANADA

Tiempo combinado de conservación

econstituida en el vial y solución diluida en bolsa para perfusión)

	25ºC	2-8ºC
Health Canadá	12 h	**10 días**
EMEA	12 h	**24 h**

trientes y micronutrientes, potencia la incorporación de los farmacéuticos a

Evaluación económica de la centralización de mezclas intravenosas

M. J. Martínez-Tutor

Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario San Millán-San Pe

Conclusion—Infliximab, when prepared at a concentration of 400 µg/mL in 0.9% sodium chloride injection, incurred no loss of biological activity when stored for up to 14 days at 4 °C in PVC bags. Changing infliximab preparation practices may improve clinic efficiency by reducing patient dissatisfaction with long wait times for infusions and avoiding costly waste.

BioMed Research International
Volume 2014, Article ID 689308, 4 pages
http://dx.doi.org/10.1155/2014/689308

he storage period. A pharmaceutical delivery circuit was implemented that invo. We show that 25 mg/mL MTX solutions remain stable over an 84-day period un ere prepared, ranging from 50 mg to 100 mg. The results of this study suggest t

Research Article

Implementation Study of Patient-Ready Syringes Containing 25 mg/mL Methotrexate Solution

SOLUCIÓN ACUOSA DE METADONA 5 MG/ML: ESTABILIDAD Y ANALISIS DE COSTES DE LA ELABORACIÓN EN EL HOSPITAL FRENTE AL PREPARADO COMERCIAL.

SERVICIO DE FARMACIA. HOSPITAL REINA SOFIA DE MURCIA

OBJETIVO:

ilidad de una solución acuosa de metadona 5 mg/ml para deshabituación de toxicómanos.
alizar los costes de elaboración en el hospital para poder realizar un análisis de minimización de costes frente a la opción comercial.

Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de prevención de Riesgos Laborales.

Artículo 15: Principios de la acción preventiva

1. El empresario aplicará las medidas que integran el deber general de prevención previsto en el artículo anterior, con arreglo a los siguientes principios generales:

a. Evitar los riesgos

b. Evaluar los riesgos que no se puedan evitar

c. Combatir los riesgos en su origen

d. Adaptar el trabajo a la persona, en particular en lo que respecta
como a la elección de los equipos y los métodos de trabajo y de pro
trabajo monótono y repetitivo y a reducir los efectos del mismo en

e. Tener en cuenta la evolución de la técnica

f. Sustituir lo peligroso por lo que entrañe poco o ningún peligro

EL MUNDO

Edición España Versión Clásica

SECCIONES | España | Comunidad Valenciana | Alicante | Castellón

SANIDAD Comunidad Valenciana

Fiscalía investiga mala praxis en La Fe con medicamentos cancerígenos

- Los principales afectados son los enfermeros de la UCI y de Reanimación
- VER EL GRÁFICO CON LOS MEDICAMENTOS BIOPELIGROSOS INVESTIGADOS
- Hay varios casos de cáncer entre trabajadores del servicio de Reanimación

EL MUNDO

Edición España Versión Clásica

SECCIONES | España | Madrid

MADRID ENTREVISTA EXCLUSIVA

Querella contra la Complutense por un cáncer provocado en el sótano de Anatomía II

- Pilar Manchón trabajó 10 años con cuerpos de la Complutense, desarrolló un cáncer y un

MINISTERIO
DE SANIDAD Y CONSUMO

2536 REAL DECRETO 1564/1992, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad en su fabricación industrial.

Artículo 6. *Funciones del Director técnico.*

1. El Director técnico de los laboratorios farmacéuticos tiene encomendadas las siguientes funciones:

...ticos.

d) Responsabilizarse personalmente de la vigilancia y control de los procesos de elaboración y coordinar el conjunto de los departamentos que intervienen en la fabricación.

e) Garantizar la aplicación de las Normas de correcta fabricación, incluso cuando algunas de las operaciones estén encomendadas a terceros por contrato.

Artículo 33. *Personal.*

1. El personal recibirá formación inicial y permanente sobre la teoría y aplicación de los conceptos de garantía de calidad y de normas de correcta fabricación.

2. Se establecerán y aplicarán programas de higiene adaptados a las actividades que vayan a llevarse a cabo. Estos programas incluirán procedimientos relativos a la salud, la higiene y vestuario del personal.

7 – "Actualizar la lista"

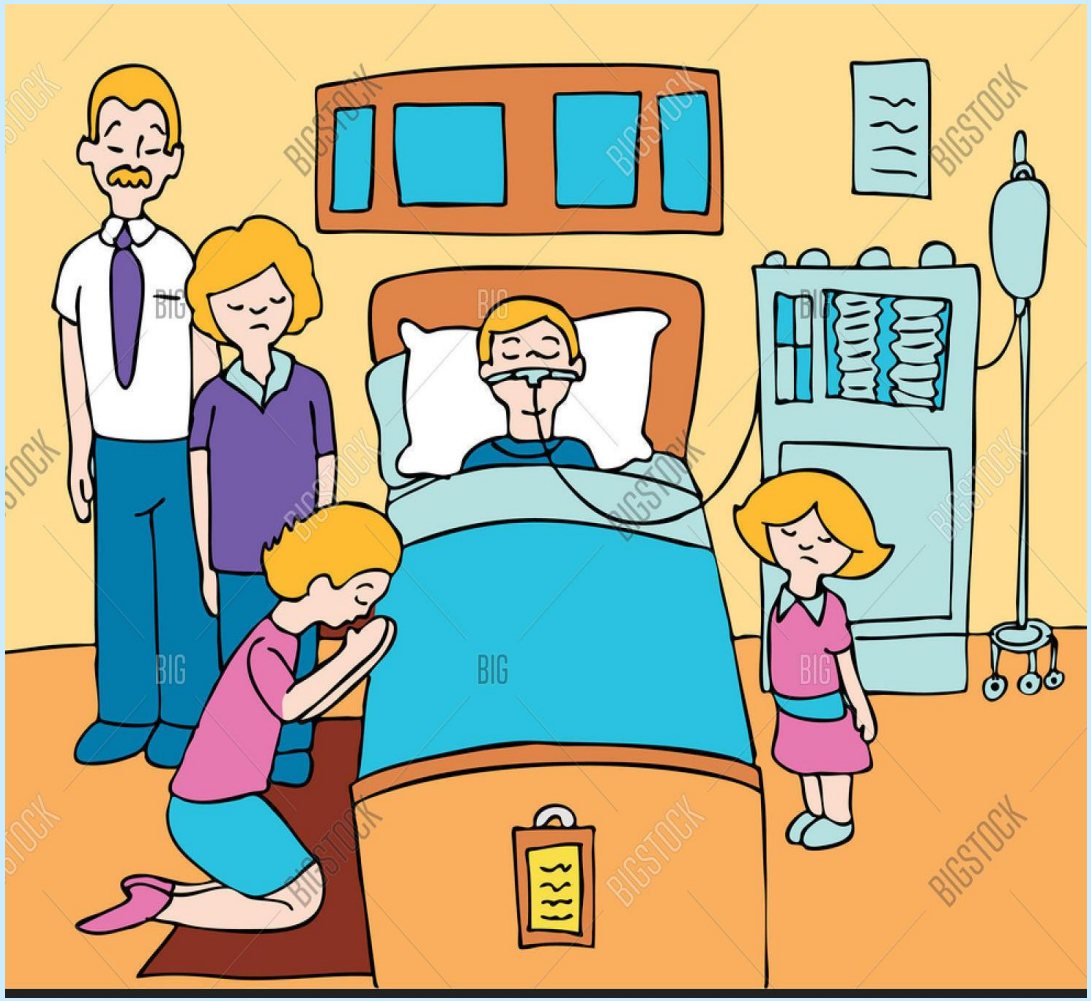
- Lista cerrada de INSHT (basada listas NIOSH)

- No sabemos cuando ni como de la actualización

- "Nuevos medicamentos con perfiles de estructura y toxicidad similares."

- "De alguna forma" a nivel local, los hospitales deberán analizar y decidir que nuevos fármacos se les dé la consideración de "medicamentos peligrosos"

¿Y no nos olvidamos de algo?



RECOMENDACIONES AL PACIENTE:

1.– Instrucciones generales de manejo de quimioterapia oral

- Debido a las propiedades tóxicas de los citostáticos orales, los cuidadores y los pacientes deben extremar las precauciones durante su manipulación.
- Se debe evitar el manejo por hombres o mujeres que estén intentado concebir, mujeres embarazadas o en fase de lactancia.

- Procure que la medicación no entre en contacto con la piel o las mucosas o que se inhale su contenido. El medicamento solo debe extraerse del envase inmediatamente antes de la administración.
- Limpie un área donde pueda manejar el medicamento con seguridad (lejos de donde se preparan los alimentos, fuera del alcance de los niños y lejos de las corrientes de aire o de los ventiladores).
- Ponga un papel absorbente en la superficie de trabajo. Se desechará después de la preparación del medicamento.

- Lávese las manos antes y después de manipular el medicamento, aunque no haya habido contacto con la piel.
- Use guantes protectores desechables para evitar el contacto directo de la piel con el medicamento. No los reutilice. Retírese los guantes según el esquema siguiente y deséchelos en el cubo de basura de uso regular (si ha habido derrame seguir las instrucciones indicadas más adelante).

- Los medicamentos solo deben manipularse (fraccionar, triturar, cortar comprimidos o abrir cápsulas) cuando sea estrictamente necesario y consultando previamente con el Farmacéutico del Sº Farmacia.
- Siempre que tenga la necesidad de fraccionar, triturar o cortar comprimidos, o abrir cápsulas se recomienda usar doble guante y mascarilla con filtro FFP3. Esta manipulación se puede hacer en una bolsita de plástico. Para dosificar un medicamento líquido hágalo con una jeringa oral y utilice mascarilla con filtro FFP3. Si considera que existe riesgo de salpicadura puede usar bata y gafas de protección.
- Después de la administración del medicamento limpie la superficie con agua y jabón.
- No tire nunca el medicamento por el desagüe.

- Cualquier elemento usado para la preparación y medición de la dosis (cucharas, tazas, jeringas, etc) debe ser lavado con agua y jabón varias veces y, seguidamente, dejarlo secar. El cortador de comprimidos puede limpiarse con una gasa impregnada en alcohol. Se recomienda que este material sea exclusivo para la preparación de dosis posteriores.
- La medicación sobrante o material que ha estado en contacto con ella la puede devolver al Servicio de Farmacia del Hospital para que se deseche adecuadamente. Su Servicio de Farmacia le indicará como hacerlo.

El propós
profesiona
Nuestro
con esta
Consulte
sobre alt

2.– Precauciones generales

- Si el niño vomita, use guantes y toallas de papel para limpiar el vómito. Lave todo el área con agua y jabón y meta las toallas de papel en la misma bolsa de basura donde metió los restos. Todas las prendas o toallas deben ser lavadas inmediatamente separadas del resto de la ropa y añadiendo lejía al detergente.

- Mantenga la tapa del inodoro bajada cuando tire de la cadena mientras su niño esté tomando la quimioterapia oral.
- Si el niño utiliza pañales, use guantes para el cambio de los mismos. Introduzca los pañales sucios en una bolsa y elimínelos en el cubo de basura de uso regular.

- Si alguno de los fluidos del niño contactara con su piel durante la limpieza o cambio de pañales, lávese bien con agua abundante y con jabón.
- Si existe contacto de algún fluido con el ojo, lávese inmediatamente con agua durante 10 minutos y después irrigue el ojo con suero fisiológico durante 5 minutos.

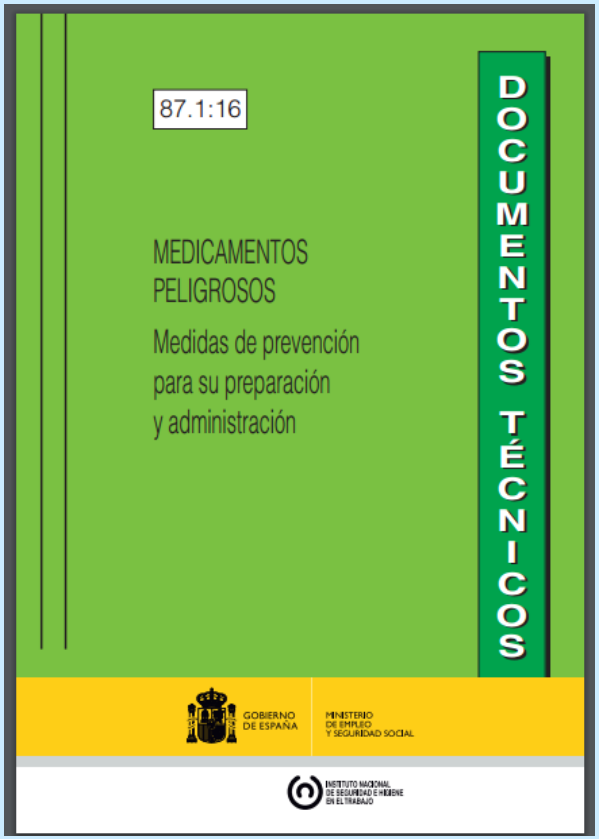
- Si durante la manipulación sufre un derrame de medicación, deberá desechar los guantes y el material utilizado para la recogida de la medicación (toallas de papel), en el contenedor especifico donde desecha la medicación sobrante y el material que ha contactado con ella y lavar la ropa afectada separada del resto de prendas añadiendo lejia al detergente.

3.– Almacenamiento seguro

- Mantenga todos los medicamentos lejos del alcance de los niños. Los medicamentos citostáticos pueden causar mucho daño si se toma mucha cantidad de una sola vez.
- Almacene los medicamentos en lugar fresco, seco y protegido de la luz, salvo que en la etiqueta se especifique que las almacene en la nevera.

Fecha elaboración/fecha de revisión
Febrero 2014/Septiembre 2016.Revisado por miembros de:

¿CONCLUSIONES?



HOSPITAL UNIVERSITARIO LOS ARCOS DEL MAR MENOR
MAR MENOR

¡MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCION!

josem.alonso@carm.es

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Málaga

Asociación de Formulistas de Andalucía

HEMANGIOMAS :APORTACIÓN DE LA FORMULACIÓN MAGISTRAL

SALUD INFANTIL

Dra. Mª Dolores Ruiz López. Responsable laboratorio de galénica ICOFMA

SEVILLA 21 ABRIL 2017

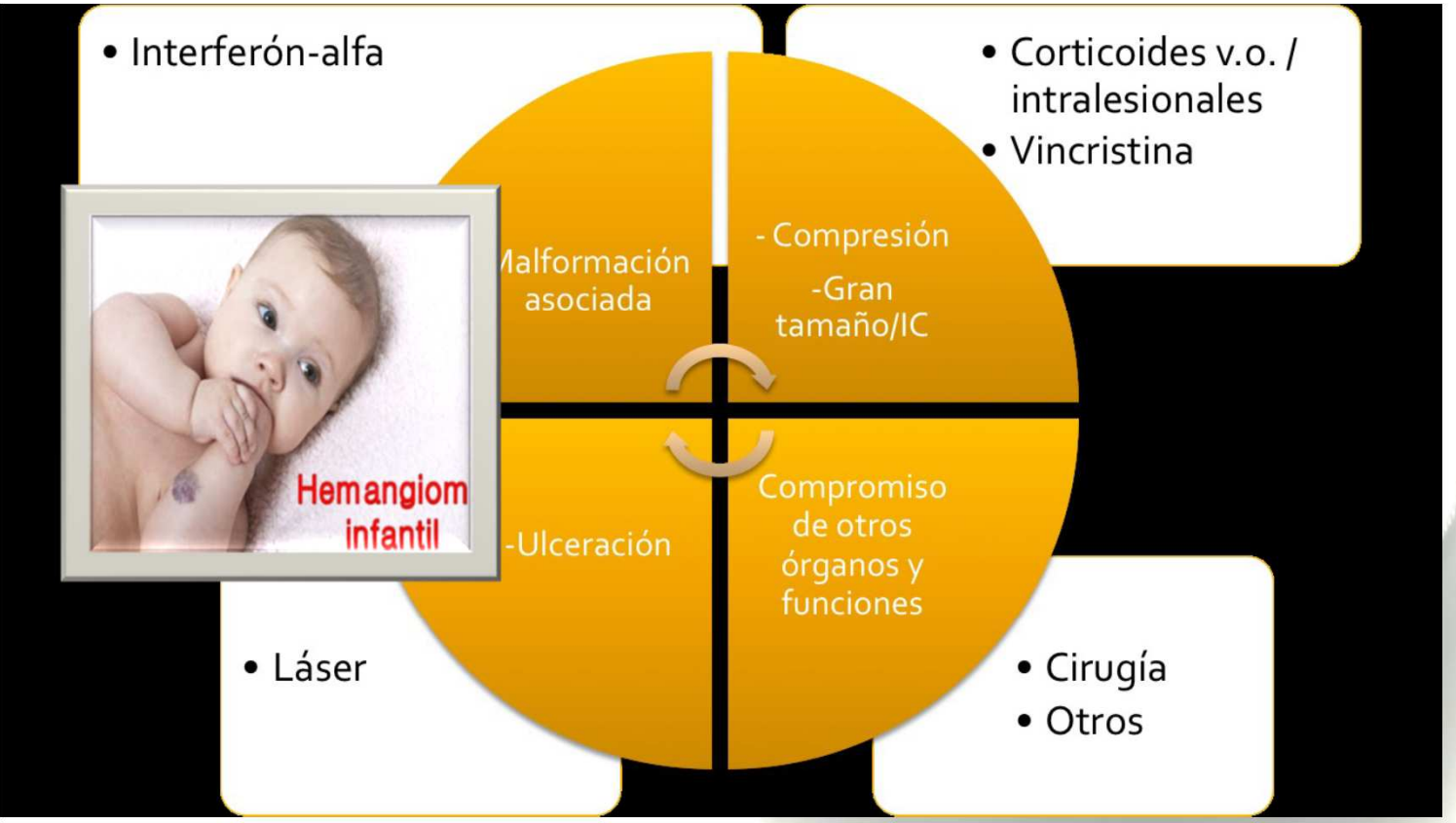
Departamento de galénica ICOFMA

Hemangiomas Infantiles
Tratamiento

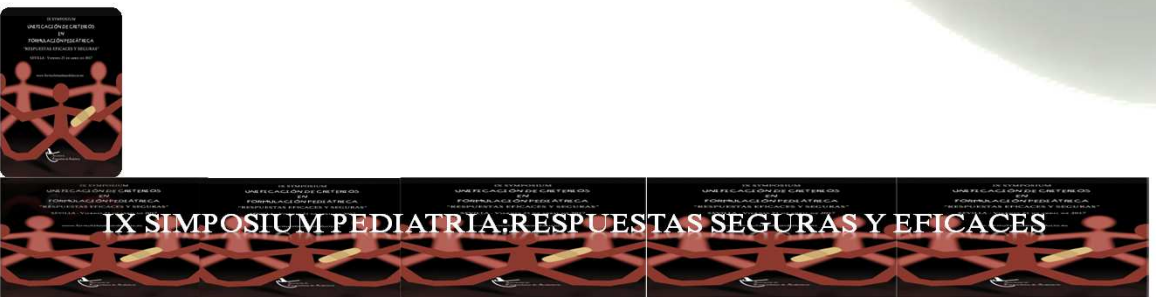
ACTITUD EXPECTANTE

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

- QUÉ TIPO DE HEMANGIOMA
- RIESGO DE AFECTACIÓN FUNCIONAL
- PRESENCIA DE DEFORMIDAD O COMPLICACIONES LOCALES



Asociación de Formulistas de Andalucía



Colegio Oficial de Farmacéuticos de Málaga

Hemangiomas Infantiles
Tratamiento

Asociación de Formulistas de Andalucía

PROPRANOLOL
NADOLOL
ATENOLOL
ACEBUTOLOL

PROPRANOLOL

TIMOLOL

Acebutolol29, Blanchet C, Nicollas R, Bigorre M, Amedro P, Mondain M. Management of infantile subglottic hemangioma: Acebutolol or propranolol? Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2010;74: 959---61.

APORTACIÓN DE LA FORMULACIÓN MAGISTRAL

Departamento de galénica ICOFMA

APORTACIÓN DE LA FORMULACIÓN MAGISTRAL

1,140 PROPRANOLOL ClH, EQUIVALENTES A 1 MG DE PROPRANOLOL BASE.

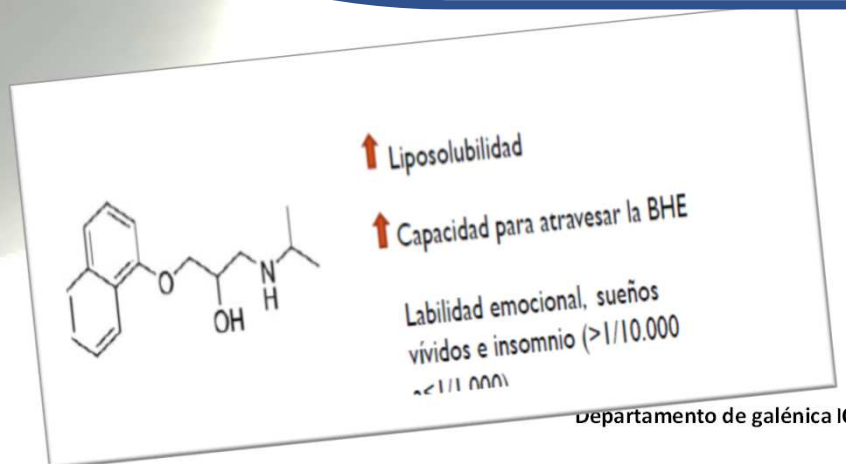
PROPRANOLOL	100,00 MG
ÁCIDO CÍTRICO 25%	0,40 ML (C.S.)
NIPAGIN	0,05 %
NIPASOL	0,02 %
AGUA PURIF	20,00 ML
JARABE SIMPLE C.S.P.	100,00 ML

VÍA ORAL

AGUA CONSERVANS

Los efectos secundarios : bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, hipoglicemia, vasoconstricción periférica, trastornos gastrointestinales, cambios de comportamiento y alteraciones del sueño, erupción cutánea, sudoración profusa, y diarrea
El más grave es la hipoglicemia

PH = 3 (CÍTRICO)



DETERMINACIÓN DE PH

PROVEEDOR	CONSERVANTES	PH	PH JARABE PROPRANOLOL
ACOFARMA	BENZOATO SÓDICO, SORBATO POTÁSICO-ÁCIDO CÍTRICO	5,44	4,92
FAGRON	METILPARABEN SÓDICO	6,25	3,14
JARABE SIMPLE	NINGUNO	6,95	2,59

COMPROBAR pH

AGUA CONSERVANS SAL SODÍCA DE pH =9,18

EL pH DEL AGUA CONSERVANS ES DE 6,35 ELABORADA CON FORMAS BASE

EL pH DEL AGUA CONSERVANS ES DE 9,18 ELABORADA CON FORMAS SAL SÓDICA

Departamento de galénica ICOFMA

APORTACIÓN DE LA FORMULACIÓN MAGISTRAL

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Málaga

Asociación de Formulistas de Andalucía

Categoría I: presenta estudios de estabilidad y experiencia clinica

ATENOLOL SUSPENSION

ATENOLOL	0,1 g
GLICEROL	2 ml
METILCELULOSA 1% c.s.p.	50ml

Caducidad :30 dias

Abarzua-Araya A, Navarrete-Dechent CP, Heusser F, Retamal J,Zegpi-Trueba MS. Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: A randomized controlled study. J AmAcad Dermatol. 2014;70:1045---9

VIA ORAL

NADOLOL SUSPENSIÓN 10 MG/ML

Nadolol	800 mg
Jarabe simple	40 ml
Metilcelulosa al 1%	40 ml

Caducidad :30 dias

CONTIENE SACAROSA (0,4 G/ML)

Pope E, Chakkittakandiyil A, Lara-Corrales I, Maki E, Weinstein M. Expanding the therapeutic repertoire of infantile haemangiomas:Cohort-blinded study of oral nadolol compared with propranolol. Br J Dermatol. 2013;168:222-4.),

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Málaga

APORTACIÓN DE LA FORMULACIÓN MAGISTRAL

Asociación de Formulistas de Andalucía

TIMOLOL:
Opción terapéutica de fácil implementación

Puede usarse en HI pequeños y superficiales en cualquier localización

Deben tomarse precauciones mayores en los ulcerados o cercanos a mucosas ya que se desconoce su absorción real

Timolol maleato, 0,25 g
Agua purificada, 5 g
Crema base de Beeler csp, 50 g

Timolol maleato 0.15 g
Propilenglicol 2 ml
Carbomero csp 30 g

PropranololClH 0,3
Carbopol 934 0,6 g
Alcohol 70ºC 10,7 mL
Propilenglicol 5,3 mL
Hidróxido de amonio 5% C.S.
Agua purificada 13,1 mL

I C A

Propranolol 1%
Pluronic 127® 20 %
Isopropilo palmitato, 10 %
Lecitina de soja fluida, 5 %
Agua purificada csp 100 m

NO

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Málaga

APORTACIÓN DE LA FORMULACIÓN MAGISTRAL

Asociación de Formulistas de Andalucía

TIMOLOL MALEATO	0,25 G
HIDROXIETILCELULOSA,	1,25 G
PROPILENGLICOL,	2,5 G
PHENONIP XB®	0,3 G
AGUA PURIFICADA CSP	50 G

GEL INCOLORO, LÍMPIDO

Y TRANSPARENTE DE CONSISTENCIA MEDIA, CON ADECUADA EXTENSIBILIDAD Y ALTA EVANESCENCIA

VIA TÓPICA

ZONAS SENSIBLES

TIMOLOL MALEATO	0.15 G
EXCIP O/W NO IONICO CSP	30 G

Departamento de galénica ICOFMA

HEMANGIOMA
DE PARPADO

TIMOLOL TÓPICO

PROPRANOLOL
ORAL

HEMANGIOMA
MANDIBULAR
SEGMENTARIO

APORTACIÓN DE LA FORMULACIÓN MAGISTRAL

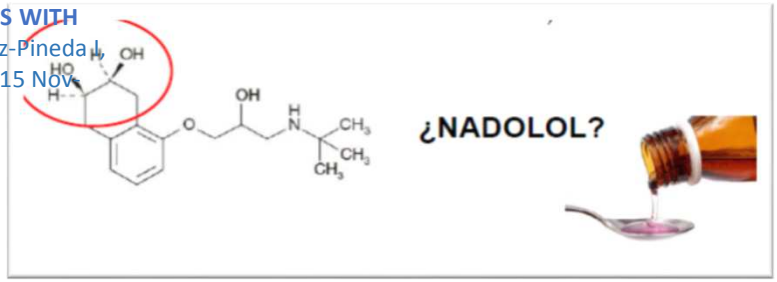
PROPRANOLOL

NADOLOL

EFICACIA Y SEGURIDAD DE NADOLOL EN EL TRATAMIENTO DE HEMANGIOMAS INFANTILES

Ángela Villalba Moreno, Mª Antonia Pérez Moreno,Concepción Álvarez del Vayo Benito, Héctor Acosta García,Jesús Cotrina Luque: 58 Congreso nacional SEFH

ORAL NADOLOL FOR CHILDREN WITH INFANTILE HEMANGIOMAS AND SLEEP DISTURBANCES WITH ORAL PROPRANOLOL:Bernabeu-Wittel J, Narváez-Moreno B, de la Torre-García JM, Fernández-Pineda I, Domínguez-Cruz JJ, Coserría-Sánchez F, Álvarez-del-Vayo C, Conejo-Mir J.Pediatr Dermatol. 2015 Nov-Dec;32(6):853-7. doi: 10.1111/pde.12686. Epub 2015 Oct 8.



IX SIMPOSIUM PEDIATRIA:RESPUESTAS SEGURAS Y EFICACES

Departamento de galénica ICOFMA

A: **R.I.C.O.F.**

DEPARTAMENTO DE FACTURACIÓN

A/A [redacted]

De: PRESTACIONES FARMACEÚTICAS

Telf.: 955 00 69 74

Fax: 955 00 68 47

Fecha: 15 de diciembre de 2015

Páginas: 1

Asunto: AUTORIZAC FÓRMULA MAGISTRAL

Se le comunica que la dispensación de la fórmula magistral de **NADOLOL 10 mg/ml solución oral, c.s.p. 200 ml** para el/la paciente [redacted] autorizada el día 14 de diciembre de 2015 para su facturación con cargo al Sistema Nacional de Salud, la realizaré, la oficina de farmacia nº 851, sita en calle Santo Cristo, nº 1, de Pedrera (Sevilla), cuyo titular es el licenciado D. José Manuel Manzanares Olivares, en lugar de la oficina de farmacia nº 303, indicada en dicha autorización. *Se recuerda que no podrán emplearse para la elaboración un medicamento como materia prima.*

Lo que se informa para su conocimiento y efectos oportunos.

APORTACIÓN DE LA FORMULACIÓN MAGISTRAL

HEMANGIOL 3,75 mg/ml solución oral
1 ml de solución contiene 4,28 mg de hidrocloruro de propranolol, equivalentes a 3,75 mg de propranolol base.

EXCIPIENTE:

- Hidroxietilcelulosa
- Sacarina sódica
- Aroma fresa (contiene propilenglicol)
- Aroma vainilla (contiene propilenglicol)
- Ácido cítrico monohidratado
- Agua purificada

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Málaga

Hemangiomas Infantiles
Tratamiento

Asociación de Formulistas de Andalucía

FORMULA MAGISTRAL

SAS 8,26
PVP 12

ESPECIALIDAD

PVP 225,59

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Málaga

Asociación de Formulistas de Andalucía

ESPECIALIDAD

Hemangiomas Infantiles
Tratamiento

CONCLUSIONES:

- RECONOCER EL HEMANGIOMA INFANTIL TEMPRANAMENTE
- • CONSIDERAR FACTORES DE RIESGO EN LA DECISIÓN TERAPEÚTICA
- LA ELECIÓN VA A DEPENDER DE LA TOLERANCIA DEL PACIENTE
- INICIAR EL TRATAMIENTO LO MÁS TEMPRANO POSIBLE

FARMACO DE PRIMERA ELECCIÓN ORAL :PROPRANOLOL

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Málaga

Asociación de Formulistas de Andalucía

“ La razón siempre ha existido, pero no siempre en una forma razonable." Karl Marx .

¡¡¡¡MUCHAS GRACIAS POR VUESTRO TIEMPO¡¡¡¡¡¡

laboratorio.galenica@Icofma.es

Departamento de galénica ICOFMA

Hemangiomas Infantiles

Javier J Domínguez Cruz, José Bernabue Wittel

Dermatología Pediátrica

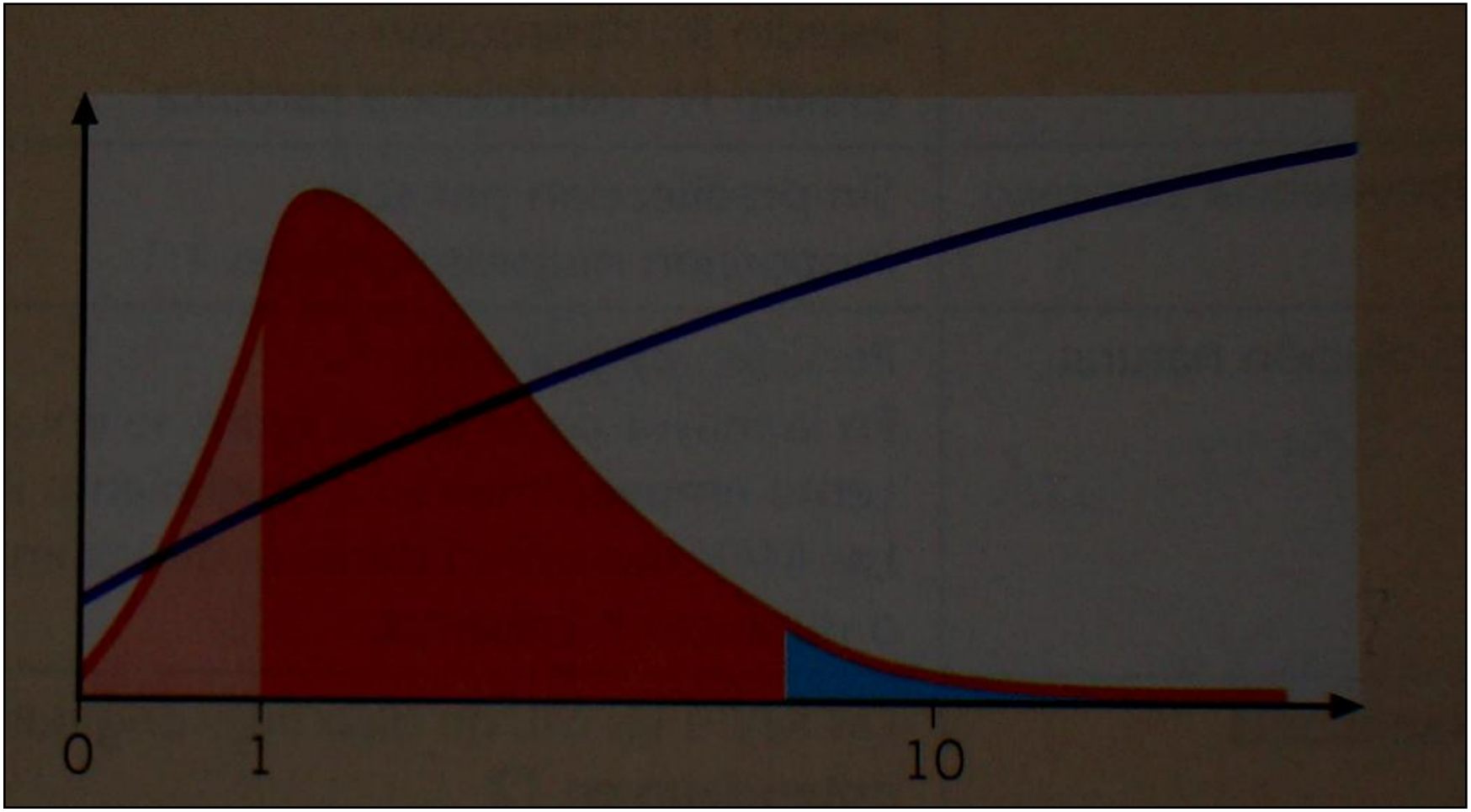
HHUU Virgen del Rocío

Anomalías Vasculares

HOSPITALES UNIVERSITARIOS
Virgen del Rocío

Hemangiomas		***Malformaciones Vasculares***
Mayoría en 2 primeras semanas de vida 30% nacimiento	*¿Presentes al nacimiento?*	Siempre No todas evidentes clínicamente
Mujeres > Hombres 3-4:1	*Incidencia*	Mujeres = Hombres
Si (Hiperplasia)	*Proliferación*	No (Hipertrofia) Hamartomas
Comienza al año de vida	*Involución*	Nunca Tienden a empeorar

Anomalías Vasculares



Hemangiomas Infantiles

Importancia de los Hemangiomas Infantiles

- Alta prevalencia al año de vida
  - Habitualmente cifrada en 3-10%
  - Hasta 23% si peso al nacer < 1500 gr
  - Kilcline *et al.* Revisión crítica de la literatura
    - Fallos metodológicos
    - La mayoría previos a la clasificación biológica
    - Otros tipos de anomalías vasculares incluídas
- Elevada morbilidad
- Tratamientos efectivos

Kilcline C, et al, Pediatr Dermatol. 2008;25:168-73

Antecedentes Obstertricos

30,5% prematuridad

50% bajo peso

Variables	Media (DS)	IC 95%	Mínimo	Máximo
Semana gestacional	37,66 (3,11)	37,22-38,10	25	41
Peso al nacer (gr)	2875 (778)	2760-2980	750	4600

Arteria uterina estrecha

Desprendimiento placenta

Embarazo trigemelar

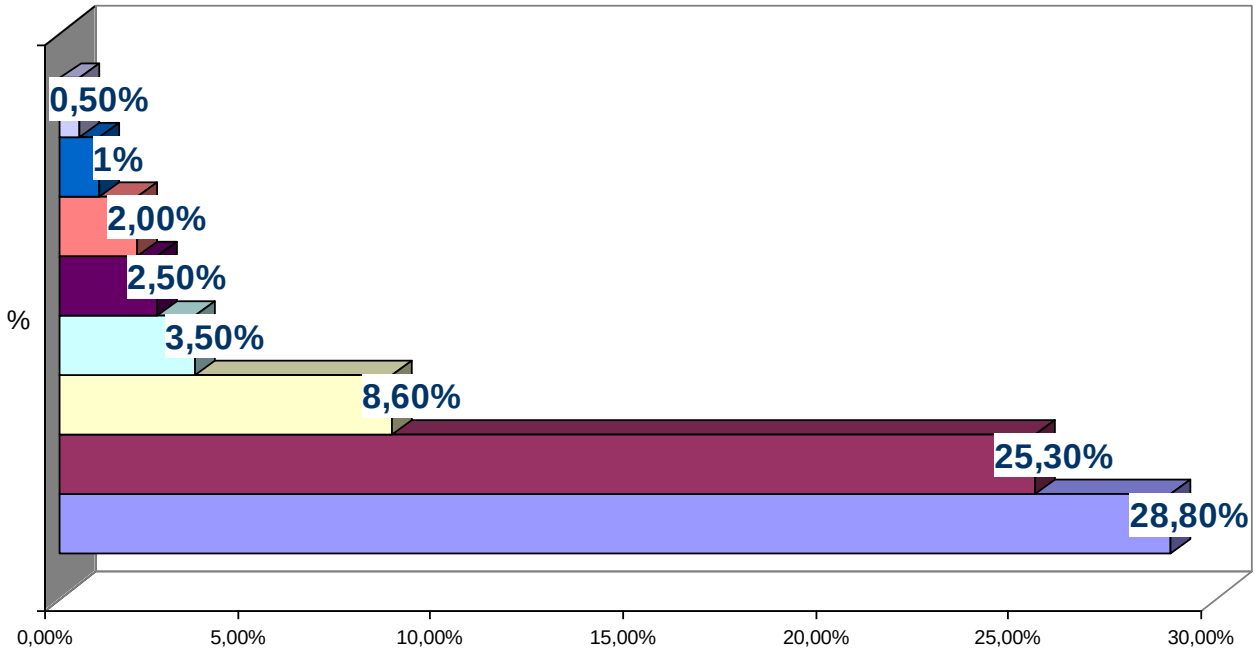
Diabetes gestacional

Preclampsia

Embarazo gemelar

Cesárea

Antecedentes obstétricos



Características Clínicas de los HI

Lesión única en el 54,8% de los pacientes. El 99,7% ≤ 6 lesiones.

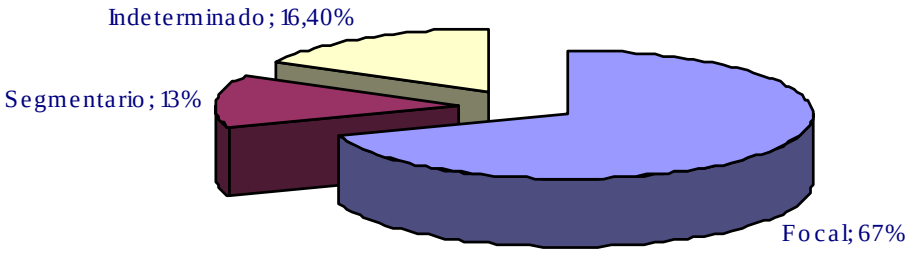
Tipo de hemangioma infantil		
DISTRIBUCIÓN	Focal	249 (91,5%)
	Segmentario	15 (5,5%)
	Indeterminado	8 (3%)
PROFUNDIDAD	Profundo	16 (5,9%)
	Superficial	109 (40,1%)
	Mixto	147 (54%)

Prospective Study of Infantile Hemangiomas: Clinical Characteristics Predicting Complications and Treatment

Anita N. Haggstrom, MD[a], Beth A. Drolet, MD[b], Eulalia Baselga, MD[c], Sarah L. Chamlin, MD[d], Maria C. Garzon, MD[e], Kimberly A. Horii, MD[f], Anne W. Lucky, MD[g], Anthony J. Mancini, MD[d], Denise W. Metry, MD[h], Brandon Newell, MD[f], Amy J. Nopper, MD[f], Ilona J. Frieden, MD[a]

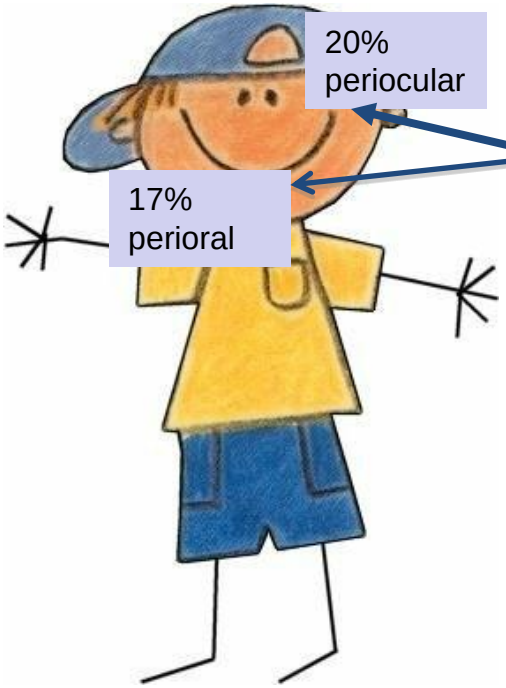
[a]Department of Dermatology, University of California, San Francisco, California; [b]Department of Dermatology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin; [c]Department of Dermatology, Hospital de la Santa Creu I Sant Pau, Barcelona, Spain; [d]Departments of Pediatrics and Dermatology, Northwestern University Feinberg School, of Medicine, Chicago, Illinois; [e]Departments of Dermatology and Pediatrics, Columbia University, New York, New York; [f]Section of Dermatology, Children's Mercy Hospital and Clinics, Kansas City, Missouri; [g]Division of Pediatric Dermatology and the Hemangioma and Vascular Malformation Center, Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, Ohio; [h]Department of Dermatology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

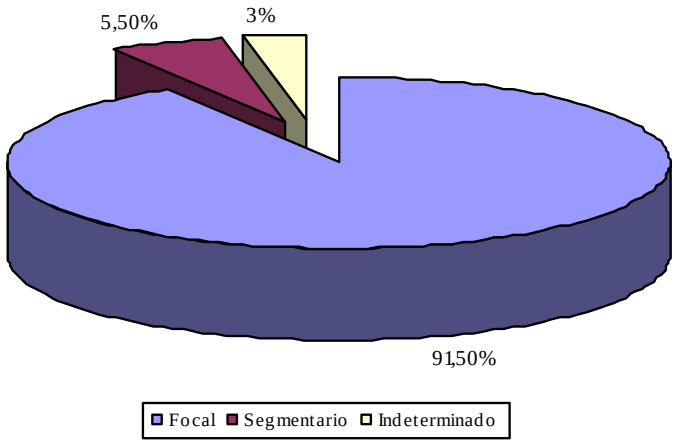
The authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.



Características Clínicas de los Hemangiomas

Localización	Focales	Segmentarios	Indeterminados
20% periocular	40% polo cefálico	52% polo cefálico	62% polo cefálico
17% perioral	27% faciales	46,5% faciales	12,5% tronco
	26% tronco	13,3% MS	
	9,6% MS	20% MI	
	8,4% MI		





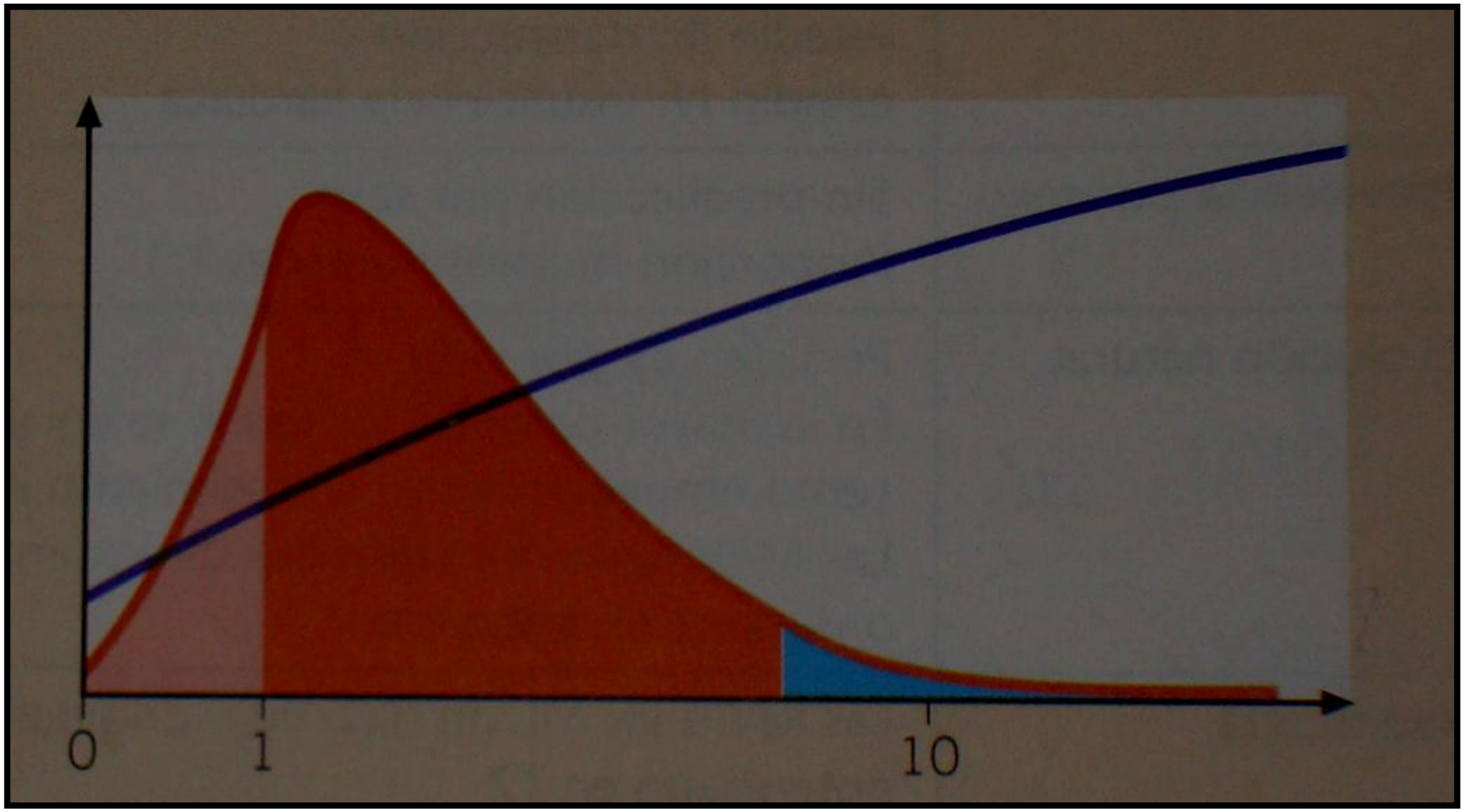
HOSPITALES UNIVERSITARIOS
Virgen del Rocío

Evolución Natural

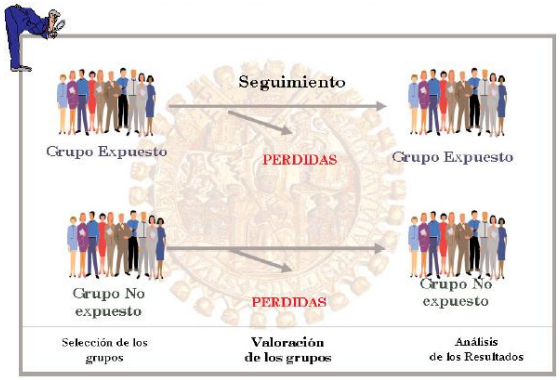
- Normalmente no visibles al nacimiento
- Suelen aparecer en las primeras 4 a 6 semanas de vida
- Fase proliferativa inicial rápida
- Fase involutiva lenta
  - 50% a los 5 años
  - 70% a los 7 años

HOSPITALES UNIVERSITARIOS
Virgen del Rocío

Evolución Natural



Evolución natural de HI: Implicaciones terapéuticas



Chang LC et al. Pediatrics 2008;122:360-7

- Estudio de Cohorte
- 526 hemangiomas (433 pacientes)
- 80% del tamaño final alcanzado en la mayoría a los 5 meses
- 3% de la cohorte crecieron mas allá de los 9 meses

  (la mayoría profundos, segmentarios o región parotídea)

- La involución comenzó en la mayoría sobre el año de vida
- La mayoría comenzaron al mes de vida pero acudieron a la consulta especializada a los 5 meses… DEMASIADO TARDE

Involución de Hemangiomas Infantiles: Secuelas

- Secuelas en 69%
- Tamaño alcanzado
- Tipo de hemangioma
  - Superficial
  - Mixto
  - Profundo
- Secuelas
  - Telangiectasias, cicatrices atróficas y decoloración amarillenta de la piel.
  - Piel redundante con tejido fibroadiposo subyacente, destrucción de cartílago subyacente o cicatrices extensas

Evolución natural de HI: Implicaciones terapéuticas

HOSPITALES UNIVERSITARIOS
Virgen del Rocío

Hemangiomas Infantiles: Complicaciones

- Ulceración
  - Afecta al 13% de los hemangiomas
  - Más frecuente:
    - Cabeza y cuello (sobre todo perioral)
    - Región perineal
- Alteración de la visión

HOSPITALES UNIVERSITARIOS
Virgen del Rocío

- Síndrome PHACE(s)
- Hemangiomas infantiles lumbosacros con anomalías meduloespinales

SPECIAL ARTICLES

Consensus Statement on Diagnostic Criteria for PHACE Syndrome

AUTHORS: Denise Metry, MD,[a] Geoffrey Heyer, MD,[b] Christopher Hess, MD,[c] Maria Garzon, MD,[d] Anita Haggstrom, MD,[e] Peter Frommelt, MD,[f] Denise Adams, MD,[g] Dawn Siegel, MD,[h] Karla Hall, BS,[i] Julie Powell, MD,[j] Ilona Frieden, MD,[k,l] and Beth Drolet, MD[m]

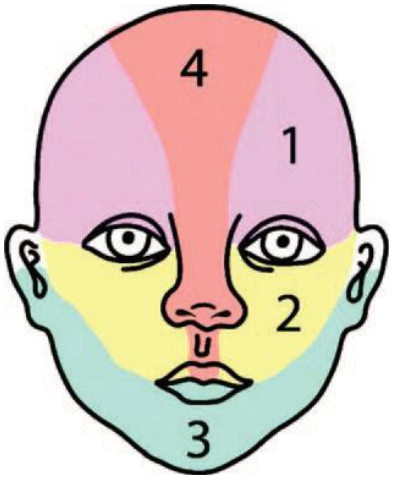
[a]Departments of Dermatology and Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas; [b]Nationwide Children's Hospital and Departments of Neurology and Pediatrics, Ohio State University, Cleveland, Ohio; Departments of [c]Radiology, [k]Dermatology, and [l]Pediatrics, University of California San Francisco, San Francisco, California; [d]Departments of Dermatology and Pediatrics, Columbia University, New York, New York; [e]Department of Dermatology, Indiana University, Bloomington, Indiana; Departments of [f]Pediatrics and [m]Pediatric Dermatology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin; [g]Departments of Pediatrics and Oncology, University of Cincinnati, and Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio; [h]Department of Dermatology, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon; [i]National Organization for Vascular Anomalies; and [j]Department of Dermatology, Hospital St Justine, Montreal, Quebec, Canada

KEY WORDS
PHACE syndrome, PHACES syndrome, hemangioma, diagnostic

abstract

OBJECTIVES: A subgroup of patients with infantile hemangiomas have associated structural anomalies of the brain, cerebral vasculature, eyes, sternum, and/or aorta in the neurocutaneous disorder known as PHACE syndrome. The diagnosis has been broadly inclusive by using a case definition of a facial hemangioma plus ≥1 extracutaneous features, leading to numerous reports of potential associated disease features, many of uncertain significance. This consensus statement was thus developed to establish diagnostic criteria for PHACE syndrome.

METHODS: A multidisciplinary group of specialists with expertise in PHACE syndrome drafted initial diagnostic criteria on the basis of review of published, peer-reviewed medical literature and clinical experience. The group then convened in both executive and general sessions during the PHACE Syndrome Research Conference held in November 2008 for discussion and used a consensus method. All conflicting recommendations were subsequently reconciled via electronic communication and teleconferencing.



HOSPITALES UNIVERSITARIOS
Virgen del Rocío

Síndrome PHACES

- **P**: anomalías de la fosa posterior u otras anomalías estructurales cerebrales (45%)
- **H**: hemangioma cervico-facial segmentario
- **A**: anomalías vasculares intracraneales (34%)
- **C**: defectos cardiacos (15%), coartación u otras anomalías de la aorta (22%)
- **E**: anomalías oculares (22%)
- **S**: defectos esternales y/o rafe supraumbilical (27%)

HOSPITALES UNIVERSITARIOS
Virgen del Rocío

Asociación Síndrómica

- Asociación con Síndrome SACRAL
  - Hemangioma anogenital o lumbosacro
  - Disrafismo espinal
  - Anomalías renales y urológicas

- Asociación de Síndrome PELVIS
  - Hemangioma perineal
  - Malformación de genitales externos
  - Lipomielomeningocele
  - Anomalías vesicorrenales
  - Ano imperforado
  - Lesión cutánea lumbar

HOSPITALES UNIVERSITARIOS
Virgen del Rocío

Diagnóstico Diferencial

- Vasculares
  - Hemangioma congénito rápidamente involutivo (RICH)
  - Hemangioma congénito no involutivo (NICH)
  - Hemangioendotelioma kaposiforme
  - *Tufted angioma*
  - Malformaciones vasculares
- No vasculares
  - Fibrosarcoma
  - Glioma extranasal y otroas alteraciones de línea media
  - Otros tumores: Miofibroma, pilomatricoma, etc.

Malformación Capilar S2-S3

Indicación Tratamiento de Hemangiomas Infantiles

- Compromiso vital o funcional
  - Vía aérea, eje visual, obstrucción
- Localizaciones de alto riesgo de deformidad o cicatriz permanente
  - Nariz
  - Labio
- Hemangiomas ulcerados
- Hemangiomas faciales de gran tamaño

HOSPITALES UNIVERSITARIOS
Virgen del Rocío

Tratamiento

Primera elección

ECG, TA, FC, analítica básica previa. Inicio 0.5 - 1mg/kg/día

Propranolol oral 2 a 4 mg/kg/día en solución oral

Prednisona o Prednisolona oral 3 a 5 mg/kg/día, 1 o 2 meses

Alternativas

- Timolol tópico
- Vincristina
- Corticoides intralesionales: punta nasal,frontal
- Interferón
- Ciclofosfamida

HEMANGIOL

Estudio randomizado, controlado, multidosis, multicéntrico, internacional, adaptativo Fase II/III estudio en lactantes con **hemangiomas de la infancia** proliferativos para comparar 4 regimenes of propranolol (1 o 3 mg/kg/day durante 3 a 6 meses) vs placebo (doble ciego).

- **Criterios Inclusión/ Exclusión**
  - ✓ **Lactante 35d a 5 meses de edad**
  - ✓ **Hemangioma en fase proliferativa de al menos 1,5 cm en cualquier localizacion**
  - ✓ **Excluidos hemangiomas que comprometen la vida o una función vital**
- **Duracion estudio y numero de visitas**
  - ✓ **24 semanas de tto (11 visitas)**
  - ✓ **1,5 a de seguimiento (4 visitas)**
- **Contactar**
  - ✓ **Barcelona (Dra. Baselga; Dra. Gonzalez)**
  - ✓ **La Coruña (Dr del Pozo)**
  - ✓ **Madrid (Dr Torrelo, Dr Lopez-Gutierrez)**
  - ✓ **Sevilla (Dr. Bernabeu)**
  - ✓ **Valencia (Dra Febrer)**

Tratamiento: Propranolol

- Mecanismos acción propranolol:
  - Vasoconstricción (1-3 dias, precoz)
  - Inhibición-angiogénesis (intermedia en crecimiento: VEFG, BFFG, metaloproteasas)
  - Inducción-apoptosis (etapa tardía. Endotelio vascular)
- Seguridad:
  - Usos a 8mg/kg/24h sin grandes efectos adversos cardiovasculares
  - Hipotensión, bradicardia, hipoglucemia, broncoespasmo, manos frías.
  - Terror nocturno

My First

vicio
ONSE

BABY

UNTA DE ANDALUCIA

Efectos adversos asociados a Propranolol

	Hogeling n=19	Sans n=32	Bagazgoitia n=71	de Graaf n=28	Bernabeu n=55
Broncoespasmo	29%	3,1%	1,4%	4,2%	6%
Hipotensión	0%	3,1%	0%	25%	3,2%
Alteración sueño	10%	9,4%	14%	29%	14,3%
Manos frías	5%	3,1%	-	11%	1,6%
Hipoglucemia	-	3,1%	0%	25%	-

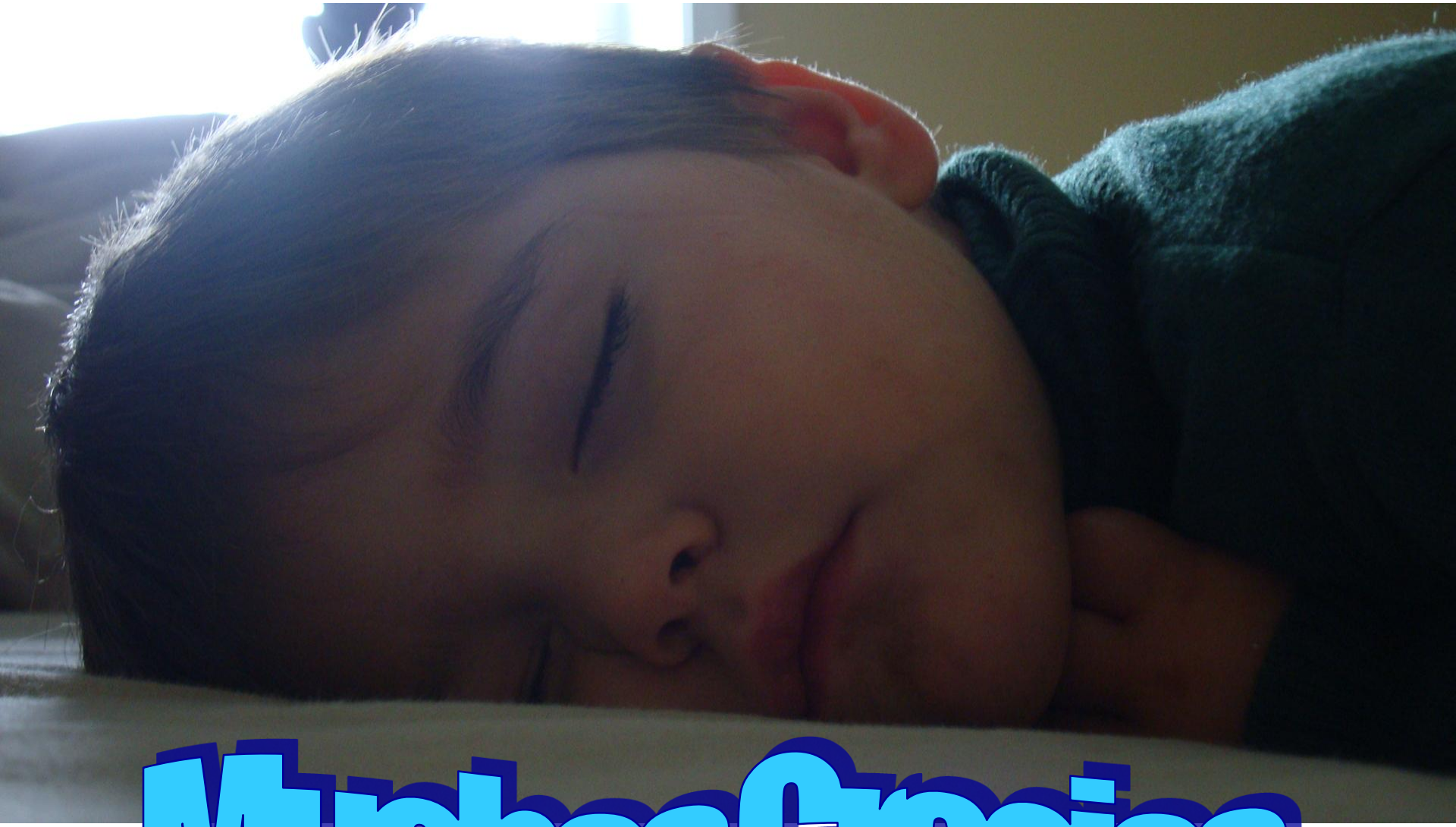
- Nadolol oral:
  - Misma dosis y manejo que Propranolol oral
  - Menos alteraciones del sueño
  - ¿Más efectividad?
- Timolol maleato tópico:
  - 0,5% gel o solución 2/24h 3meses. Rápido (2 sem).
  - Muy bien en lesiones muy superficiales.
  - Acorta fase proliferativa. Mejor y más rápida involución

HOSPITALES UNIVERSITARIOS
Virgen del Rocío

Conclusiones

HOSPITALES UNIVERSITARIOS
Virgen del Rocío

- Reconocimiento distintos tipos anomalías vasculares
- Hemangiomas Infantiles
    - Involución ≠ Resolución completa
    - Importancia diagnóstico y manejo precoz
    - Actitud terapéutica activa: Beta-bloqueantes
- Estudio de comorbilidades:
    - Descartar anomalías asociadas
        -PHACES, PELVIS o LUMBAR
    - Prueba de imagen
- Necesidad de equipos multidisciplinarios



Muchas Gracias

LA ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS EN ENFERMEDADES RARAS: CRECER Y COMPARTIR. PROYECTO GRUPOS DE TRABAJO DE FARMACOTECNIA Y PEDIATRÍA DE LA SEFH.

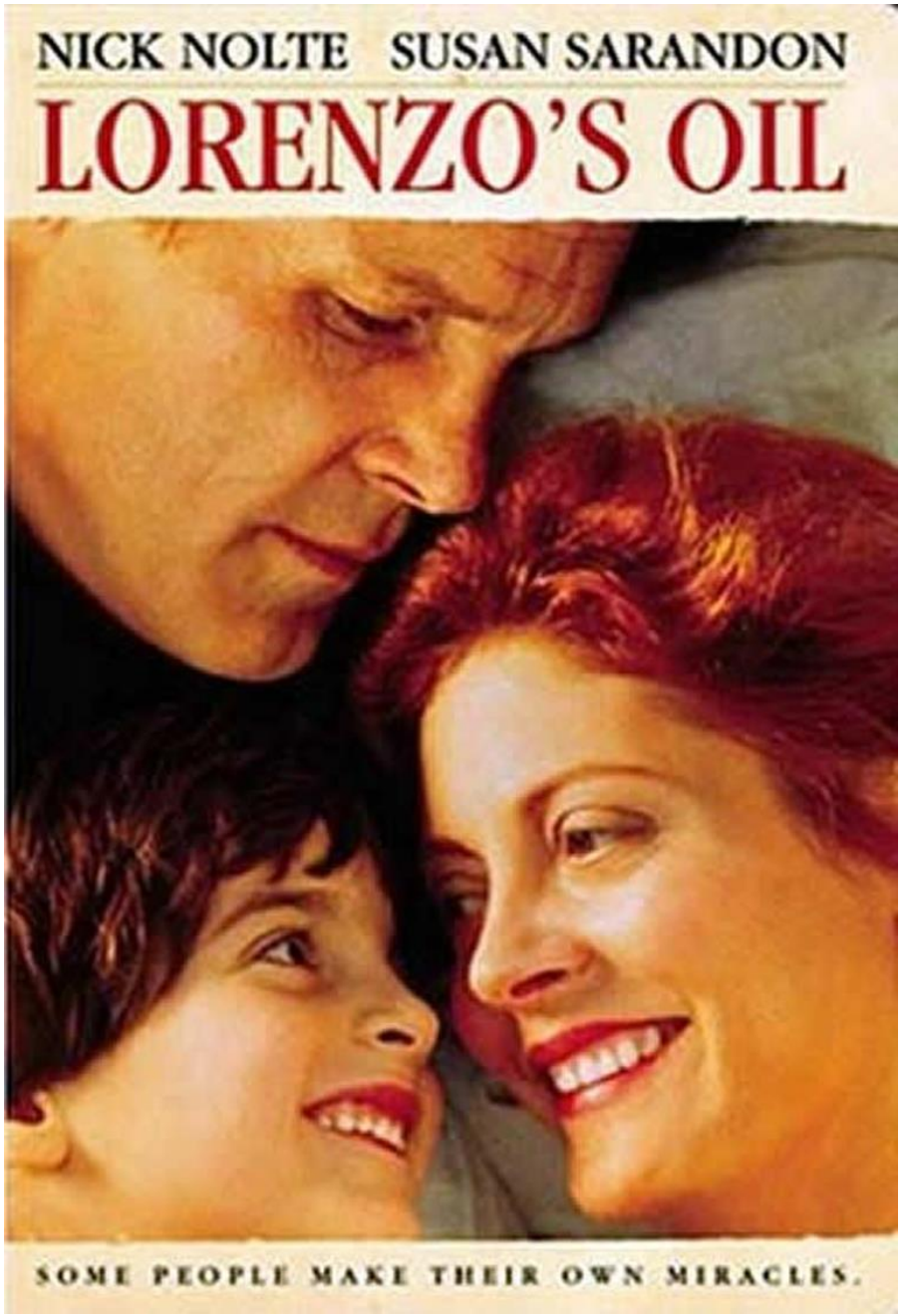
Carmela Dávila Pousa
Servicio de Farmacia
Complexo Hospitalario Universitario de Pontevedra

IX SYMPOSIUM
UNIFICACIÓN DE CRITERIOS
EN
FORMULACIÓN PEDIÁTRICA
"RESPUESTAS EFICACES Y SEGURAS"
SEVILLA - VIERNES 21 DE ABRIL DE 2017

sefh
Sociedad Española
de Farmacia Hospitalaria

FARMACOTECNIA

SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE



1980

Rare disease
&
Orphan drug

enfermedades RARAS

Prevalencia < 5 casos / 10.000 habitantes

5.000 – 7.500 enfermedades raras

3 millones de pacientes en España

80% origen genético

5 años en obtener diagnóstico

Evolución crónica

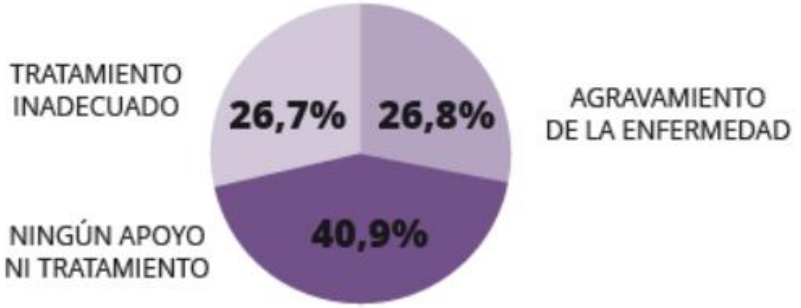
La tasa de morbilidad y mortalidad

Calidad de vida disminuida / discapacidad / aislamiento

entidad de utilidad pública

feder

FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES RARAS | DELEGACIÓN CATALUNYA



40%

DESPLAZAMIENTOS EN BUSCA DE DIAGNÓSTICO

46,6%

ATENCIÓN SANITARIA INSATISFACTORIA

75%

DISCRIMINACÓN POR ENFERMEDAD

350€

DE MEDIA POR FAMLIA AL MES

70%

DISCAPACITADOS

ENFERMEDADES RARAS

PACIENTES ÚNICOS

Enfermedades raras

- Los medicamentos huérfanos son sustancias destinados al diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades raras
- La enfermedad pone en riesgo la vida, es muy debilitante o es una condición grave y crónica
- Bajo interés comercial industria farmacéutica / inversión en investigación y desarrollo no compensa sino fuera por los incentivos que reciben

90 enfermedades con TTO con medicamentos huérfanos

Autorizaciones de mercado desde 2000:

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/orphreg.htm

3 millones de pacientes en España

Medicamentos huérfanos

Tratamientos convencionales

Medicamentos fuera ficha técnica

Uso compasivo

Adecuación de dosis
Elaboración de nuevas FF

12 % enfermedades metabólicas hereditarias :
70% niños

Elaboración de nuevas FF
Fórmulas magistrales

Adecuación de dosis

DILEMA

BIOÉTICA

evidencia

ponte en...
nuestr@ piel

Situación actual

FM no tipificadas

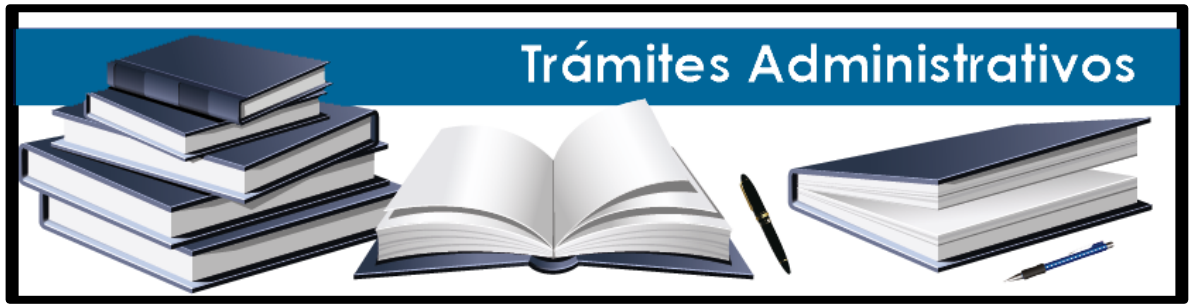
FM no financiadas

Indicaciones fuera de ficha técnica

Indicaciones fuera de ficha técnica

Consentimiento informado

Autorización



Dirección médica

Acceso a tratamientos

LO ÚNICO
IMPOSIBLE
ES AQUELLO
QUE NO INTENTAS
Aurora

COLABORACIÓN Y COORDINACIÓN

Unificar criterios

Obtener resultados comparables

Facilitar el acceso a los tratamientos de forma equitativa

ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS EN ENFERMEDADES RARAS

CRECER Y COMPARTIR

PROYECTO GRUPOS DE TRABAJO DE FARMACOTECNIA Y PEDIATRÍA DE LA SEFH

Enfermedad Kawasaki

Miastenia congénita

Hiperinsulinísmo congénito

Osteomielitis multifocal crónica recurrente

Enfermedad mitocondrial

Trastorno del ciclo de la urea

Déficit congénito sacarasa-isomaltasa

Trastornos metabolismo calcio

Acidemia metilmalónica

Síndrome de menkes

Síndrome Leigh

Homocistinuria

Síndrome de West

Ataxia de Friederich

Ictiosis lamelar

Esclerosis tuberosa

Síndrome de Pearson

Encefalopatía Epiléptica

Enfermedad de Rendu Osler

Epilepsia mioclónica astática

Hemangioendotelioma Kaposiforme

Síndrome de Kasabach-Merrit

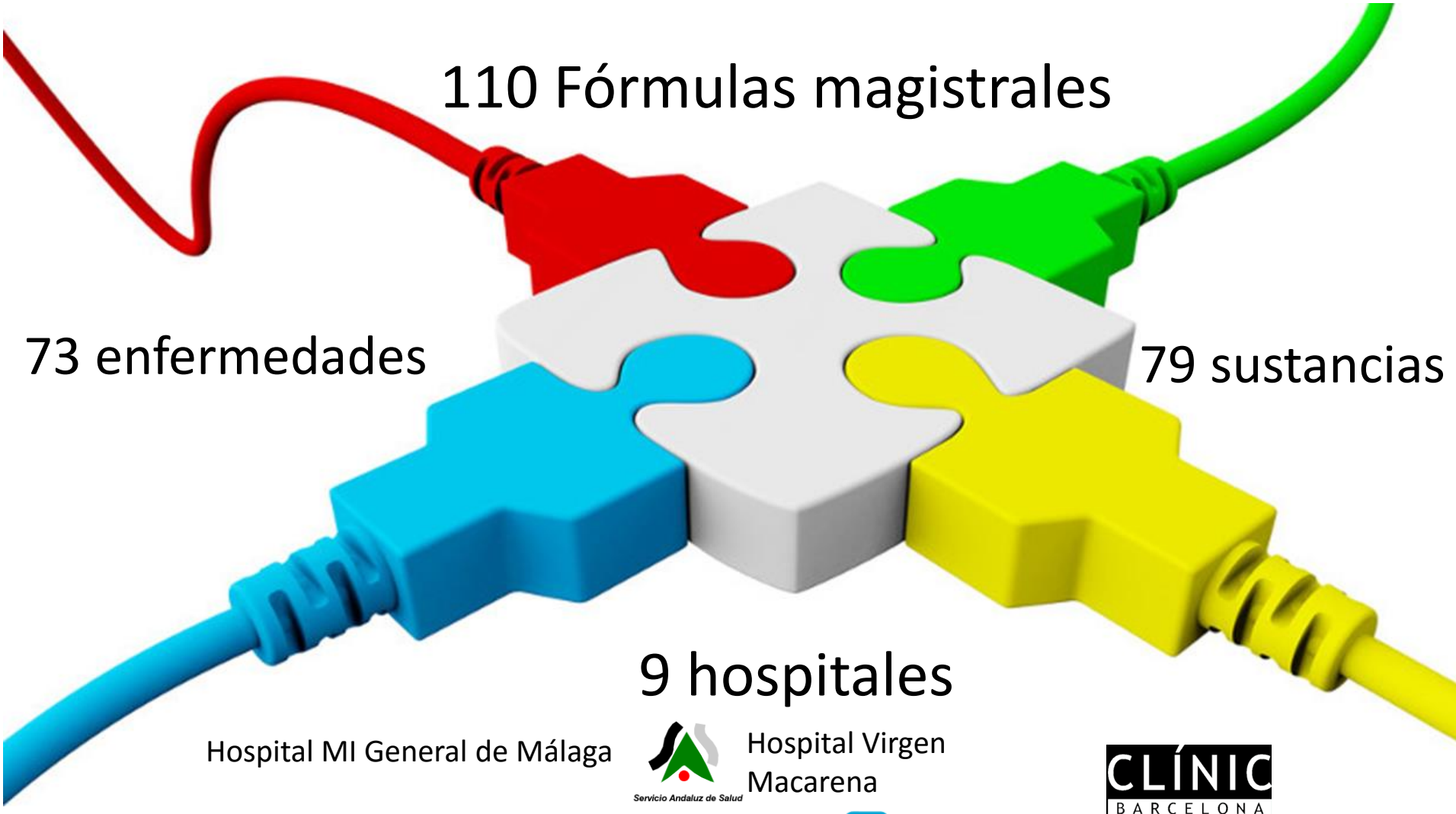
Inmunodeficiencia combinada severa

Ictiosis congénita tipo arlequín

Síndrome Lamber Eaton

síndrome de menkes

http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/



110 Fórmulas magistrales

73 enfermedades

79 sustancias

9 hospitales

Hospital MI General de Málaga

Servicio Andaluz de Salud
Hospital Virgen Macarena

CLÍNIC BARCELONA Hospital Universitari

Complexo Hospitalario Universitario Pontevedra

SERVIZO GALEGO de SAÚDE

Fundación Hospital Alcorcón

SaludMadrid Hospital General Universitario Gregorio Marañón

La Fe HOSPITAL UNIVERSITARI

Vall d'Hebron Hospital

COMPLEJO HOSPITALARIO DE TOLEDO

BASE DE DATOS

PATOLOGÍA

FÓRMULA

S.FARMACIA/ HOSPITAL

Indicación AEMPS

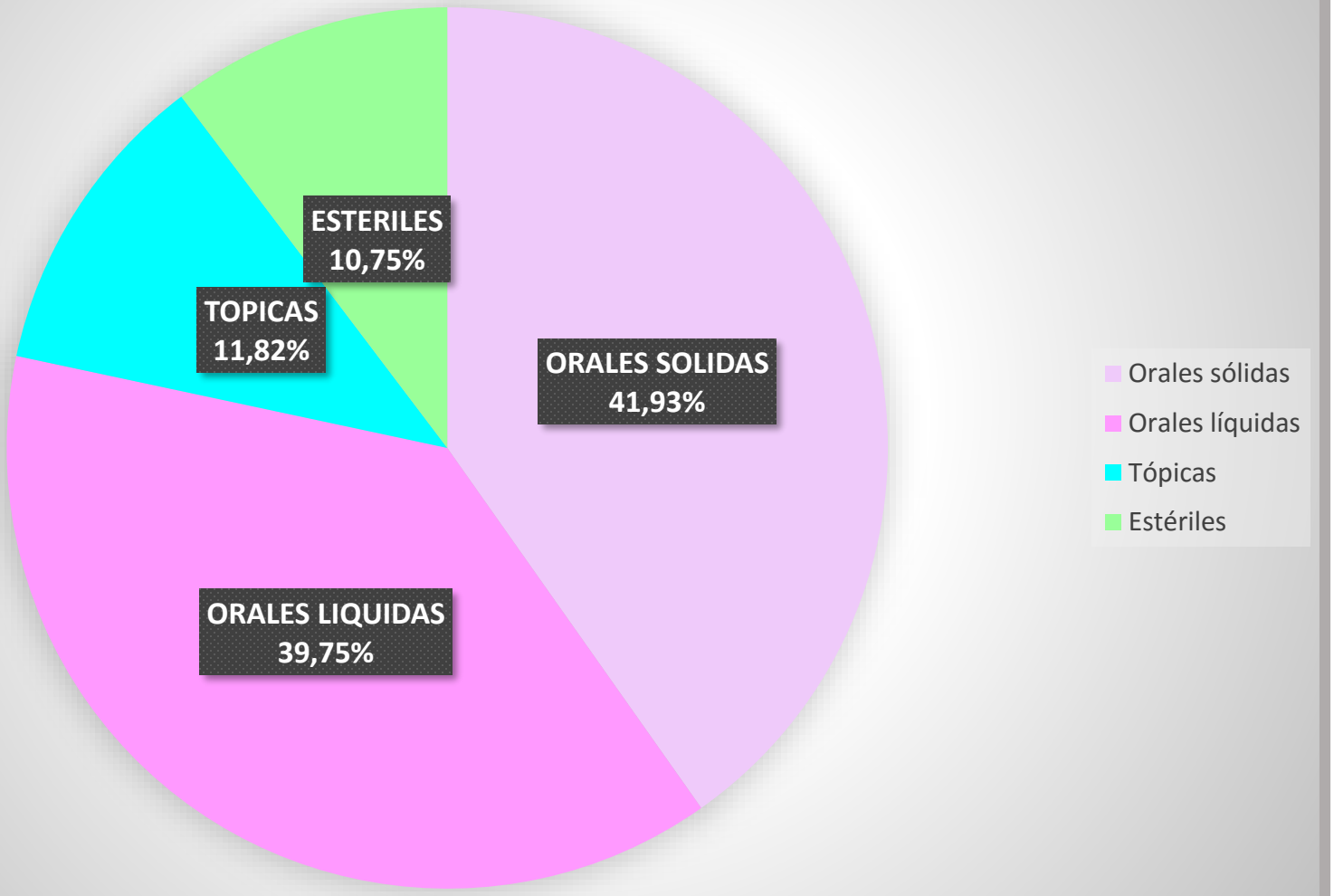
INICIO TRATAMIENTO

OBSERVACIONES

http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/

	A	B	C	D	E	F	
1	**PATOLOGÍA**	**MEDICAMENTO**	**FORMA FARMACÉUTICA**	**Indicacion AEMPS**	**SERVICIO FARMACIA. HOSPITAL**	**INICIO TTO**	**OBSERVACIONES**
2	Acidemia metilmalónica	Isoleucina	Cápsulas y solución oral 20mg/mL		H. Universitario Vall d'Hebron		A partir de materia prima SHS
3	Aciduria glutarica	Riboflavina	Cápsulas		H. Universitario Vall d'Hebron		A partir de materia prima. (t. Oxidación AG/ enf mitocondrial)
4	Aciduria glutárica	Riboflavina	Cápsulas. Distintas dosis		H. Universitario y Politécnico La Fe		A partir de materia prima
5	Anemia megaloblastica por déficit folatos	Ac.Folinico/Folinato Ca	Folinico ácido 2 mg/ml suspension OR	NO	H. MI (HRU Málaga)		
6	Anomalia de Epstein	Sotalol	Suspensión 5mg/mL		H. Universitario y Politécnico La Fe	2014	A partir de la especialidad
7	Ataxia de Friedreich	Idebenona	Cápsulas	NO	H. Virgen de la Salud Toledo	2014	Disponible por medicación extranjera Mnesis 45 mg comprimidos . La f
8			Cápsulas	NO	H. Universitario y Politécnico La Fe	2016	Paciente pediátrico con pauta de 9 comp./12h. Por su enfermedad tiene d
9			Cápsulas	NO	H. Universitario Virgen Macarena	2010	8 pacientes
10	Ataxia/telangiectasia	Betametasona	Cápsulas	NO	H. Universitario y Politécnico La Fe	2016	1 paciente. A partir de materia prima. 2 tandas de 20 dias de tratamiento
11	Calcinosis	Tiosulfato sódico	25% tópico e intradérmico	NO	H. Clinic Barcelona	2014	
12			Crema 25% O/W	NO	H. Universitario Fundación Alcorcón	2015	2 pacientes
13			Pomada 10%	NO	Complexo H.Pontevedra	2014	1 paciente
14	Cetoacidosis (enf jarabe de arce, def PDH)	Tiamina	Cápsulas		H. Universitario Vall d'Hebron		A partir de materia prima
15	Cistinosis nefropatica	Cisteamina	Colirio 0,55%		H. Universitario Vall d'Hebron		12 pacintes. A partir de materia prima
16			Suspensión oral 50mg/mL		H. Universitario Vall d'Hebron		1 paciente, no puede ingerir las cápsulas. A partir de las cápsulas
17			Colirio 5,5 mg/mL	SI	H. MI (HRU Málaga)		
18			Colirio	SI (las cápsulas)	H. Clinic Barcelona	<2000	Tenemos 4 pacientes; 2 hermanas, 1 chica (estas empezaron antes del añ
19		Indometacina	Suspensión oral 5 mg/mL	NO	H. MI (HRU Málaga)		
20	Cistinuria	Citrato potásico	Capsulas 5 mEq	NO	H. Universitario Fundación Alcorcón	2012	A partir de Acalka comprimidos. Paciente de 7 años que toma 12 cápsu
21		Tiopronina	Cápsulas		H. Universitario Vall d'Hebron		1 paciente. A partir de Acadione (medicación extranjera)
22	Déficit congénito sacarasa-isomaltasa	Sacarasa	Suspensión oral 9444 UI/mL	NO	H. MI (HRU Málaga)		
23	Déficit proteína C	Acenocumarol	Cápsulas 0,1 mg	No en niños	H. Universitario Fundación Alcorcón	2006	1 paciente, para conseguir dosificaciones de acenocumarol ajustadas a l
24	Dermatomiositis juvenil	Fósforo	Solución de Joulie		H. Universitario y Politécnico La Fe		Hipofosfatemia por tubulopatia
25	Distonia primaria	Oxitriptan	Cápsulas	No comercializado	H. Universitario Vall d'Hebron		1 paciente . A partir de materia prima. Tetraparesia espastica
26	Drepanocitosis	Hidroxiurea	Suspensión	NO	H. Universitario y Politécnico La Fe	2015	4 pacientes. A partir de la especialidad.
27	ELA (Labilidad emocional)	Dextrometorfano/ Quinidina	Cápsulas 20mg/ 10mg		H. Universitario y Politécnico La Fe	2016	Aprobado por la FDA y por la AEM una especialidad con dicha compos
28			Cápsulas 20mg/ 10mg		H. Universitario Virgen Macarena	2016	2 pacientes. Aprobado por la FDA y por la AEM una especialidad con d
29	Encefalopatia epiléptica	**Hidroxitriptófano**	Cápsulas		H. Universitario y Politécnico La Fe		1 paciente. A partir de materia prima
30	Encefalopatia epiléptica neonatal	Piridoxal-5-fosfato	Cápsulas	No	H. Universitario Vall d'Hebron		A partir de materia prima
31		Piridoxina	Cápsulas	No	H. Universitario Vall d'Hebron		A partir de materia prima
32	Encefalopatia epiléptica refractaria	Lacosamida	Cápsulas		H. Universitario Vall d'Hebron		A partir de comprimidos. Encefalopatia epiléptica por mutación KCNQ2
33		l-dopa/c-dopa	Cápsulas	NO	H. Universitario Vall d'Hebron		A partir de comprimidos. Encefalopatia epiléptica por mutación KCNQ2
34		Retigabina	Cápsulas	NO	H. Universitario Vall d'Hebron		A partir de comprimidos. encefalopatia epiléptica por mutación KCNQ2
35		Topiramato	Suspensión, cápsulas		H. Universitario Vall d'Hebron		Las cápsulas se preparan para un paciente en dieta cetogenica , partimos
36	Enfermedad de Behçet	Azatioprina	Suspensión oral 10 mg/ml	NO	H. MI (HRU Málaga)		No siempre se alcanzan niveles terapéuticos. Posibles problemas de biodi
37		Ciclofosfamida	Suspensión oral 10 g/mL		H. MI (HRU Málaga)		
38	Enfermedad de Kawasaki	Acido acetilsalicílico	Suspensión oral 16 mg/mL	NO	H. Virgen de la Salud Toledo	2011	Varios pacientes
39		Clopidogrel	Suspensión oral 1 mg/mL	NO	H. Virgen de la Salud Toledo	2014-2016	

FORMAS FARMACÉUTICAS



Síndrome de West	Clobazam	Suspensión oral 2,5 mg/mL
	Lamotrigina	Suspensión oral 10mg/mL
	Perampanel	Suspensión oral 1 mg/mL
	Piridoxina	Cápsulas
	Topiramato	Suspensión oral 12 mg/mL
	Zonisamida	Suspensión oral 10 mg/mL
	Lamotrigina	Suspensión oral 1 mg/mL

Cistinosis nefropatica	Cisteamina	Colirio 0,55%
		Suspensión oral 50mg/mL
	Indometacina	Suspensión oral 5 mg/mL

Enfermedad de Rendu-Osler	Bevacizumab	Solución para inhalación 25 mg/mL
	Propranolol	Pomada nasal 0.5%
	Timolol	Pomada nasal 1%

Esclerosis tuberosa	Clobazam	Suspensión oral 2,5 mg/mL
	Sirolimus	Pomada 0,5%, 0,4% y 0,1%
	Topiramato	Suspensión oral 6 y 10mg/mL

Trastornos del ciclo de la urea	Arginina	Cápsulas
	Benzoato sódico	Cápsulas/ Suspensión 62,5 mg/mL
	Benzoato sódico	Solución oral 200 mg/mL
	Citrulina	Cápsulas
	Fenilbutirato sódico	Cápsulas

PATOLOGÍA	MEDICAM.	FORMA FARMACÉUTICA	INDICACIÓN AEMPS	S. FARMACIA/ HOSPITAL	INICIO TTO	OBSERVACIONES
Esclerosis tuberosa	**Sirolimus**	Pomada 0.4%	NO	H. Universitario Virgen Macarena	2014	1 paciente. Para angiofibromas faciales
		Pomada 0.4% y 0,1%	NO	H. Universitario y Politécnico La Fe		17 pacientes. Para angiofibromas faciales
		Pomada 0.4%	NO	HGU Gregorio Marañón	2011	Para angiofibromas faciales
		Pomada 0.4%	NO	H. Virgen de la Salud Toledo	2016	Para angiofibromas faciales
		Pomada 0.4%	NO	Complexo H. Pontevedra	2014	2 pacientes pediátricos. Para angiofibromas faciales
		Tópico 0,5% y al 0,1%	NO	H. Universitario Fundación Alcorcón	2014	2 pacientes pediátricos. Para angiofibromas faciales
		Pomada¡ 0,4% , 1%	NO	H. MI (HRU Málaga)		

enfermedades RARAS

Crear y compartir una base de datos elaboración de FM en EERR

Unificar criterios / resultados comparables/ mejorar eficacia y seguridad

Facilitar el acceso a los tratamientos

Mejorar la calidad de vida de los pacientes con EERR