VI SYMPOSIUM
RAFAEL ALVAREZ COLUNGA

FORMULACIÓN PEDIÁTRICA
UNIFICACIÓN DE CRITERIOS

Traspasando el espejo: del mundo legal al real

SEVILLA - Jueves 10 de abril de 2014

www.formulistasdeandalucia.es

Asociación de
Formulistas de Andalucía

PROGRAMA

VI SYMPOSIUM RAFAEL ALVAREZ COLUNGA
FORMULACIÓN PEDIÁTRICA
UNIFICACIÓN DE CRITERIOS
"Traspasando el espejo: del mundo legal al real".

Salón de Actos de la Confederación de Empresarios de Andalucía,
c/Arquímedes, 2, ISLA DE LA CARTUJA
Sevilla, 10 de abril de 2014.

PROGRAMA

10-10.30 horas. Inauguración.

10.30-11.15 horas. Realidad e importancia de la Guía de Buenas Prácticas en Farmacia Hospitalaria. Problemas actuales.
Dr. Pedro García Salom. Hospital Orihuela.

11.15-11.30 horas. Eficiencia y Formulación Magistral en Farmacia Hospitalaria.
Dr. Javier González Bueno. Unidad de Gestión Clínica Farmacia Hospitalaria. Hospital U. Virgen del Rocío. Sevilla.

11.30-12.00 horas. Pausa-Café patrocinado por FAGRON.

12.00–12.30 horas. Formulación magistral en neuropediatría. Abordaje terapéutico en enfermedades mitocondriales.
Dra. Concha Alvarez del Vayo. FEA Farmacia Hospitalaria. Hospital U. Infantil Virgen del Rocío. Sevilla
Dra. Beatriz Muñoz Cabello. FEA Neuropediatra. Hospital U. Infantil Virgen del Rocío. Sevilla

12.30-13.00 horas. Formulaciones de melatonina, vitaminas E y C. Estudio de estabilidad fisicoquímica.
Dra. María Jesús Lucero Muñoz. Profesora Titular de Universidad. Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad Sevilla.

13.00-13.30 horas. Novedades de Fagron en el campo de la pediatría. Novedades Acofarma en pediatría.
D. Juan Manuel Martín Camprubi (Director General de Fagron Ibérica) y Dª Carmen Bau Serrano (Directora Técnica de Acofarma)

13.30-14.00 horas. Nuevas formulaciones en la terapia metronómica.
Dra. Marta García Palomo. FEA Farmacia Hospitalaria. Hospital Virgen de la Salud. Toledo

14.00-14.15 horas. Comunicaciones libres.

14.30-16.00 horas. Pausa-comida. Cocktail patrocinado por ACOFARMA

16.00-16.15. **horas. Situación actual de las formulaciones estudiadas en sesiones anteriores.**
Ldo. José Manuel Manzanares Olivares. Farmacia Sierra Sur, Pedrera, Sevilla.

16.15-16.45 horas. Ictiosis lamelar, tratamiento tópico y desarrollo de una fórmula con N-acetilcisteina y urea en paciente pediátrico.
Dra. Carmen Dávila Pousa. Complexo Hospitalario Pontevedra.

16.45-17.15 horas. Calidad de la prescripción y dispensación en la formulación magistral pediátrica. Papel de la oficina de farmacia y de los Colegios.
Dra. Dolores Ruiz López. Departamento de Galénica del Ilustre Colegio de Farmacéuticos de Málaga.

17.15-17.45 horas. Estabilidad de las formulaciones de acido ursodesoxicólico.
Dr. José Fariña Espinosa, Catedrático de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de La Laguna.

17.45-18.15 horas. El uso de excipientes complejos. Ventajas y desventajas.
Dr. Rafael Puerto Cano. Especialista en farmacia Industrial y Galénica. Presidente de AEFF.

18.15-18.30 horas. Técnica y práctica de liofilizado.
Ldo Jose Manuel Molina Molero. Farmacia Tallón, Granada.

18,30 horas. Debate y conclusiones. **Clausura**.

Relación de ponentes:

Dra. Concha Alvarez del Vayo.- FEA Farmacia Hospitalaria. Hospital U. Infantil Virgen del Rocío. Sevilla.

Dª Carmen Bau Serrano- Directora Técnica de Acofarma.

Dra. Carmen Dávila Pousa.- Complexo Hospitalario Pontevedra.

Dr. José Fariña Espinosa.- Catedrático de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de La Laguna.

Dra. Marta García Palomo.- Hospital Virgen de la Salud. Toledo

Dr. Pedro García Salom.- Hospital Orihuela.

Dr. Javier González Bueno.- Unidad de Gestión Clínica Farmacia Hospitalaria. Hospital U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Dra. María Jesús Lucero Muñoz.- Profesora Titular de Universidad. Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad Sevilla.

Ldo. José Manuel Manzanares Olivares.- Farmacia Sierra Sur, Pedrera, Sevilla.

D. Juan Manuel Martín Camprubi.- Director General de Fagron Ibérica

Ldo Jose Manuel Molina Molero.- Farmacia Tallón, Granada.

Dra. Beatriz Muñoz Cabello.- FEA Neuropediatra. Hospital U. Infantil Virgen del Rocío. Sevilla

Dr. Rafael Puerto Cano.- Especialista en farmacia Industrial y Galénica. Presidente de AEFF.

Dra. Dolores Ruiz López.- Departamento de Galénica del Ilustre Colegio de Farmacéuticos de Málaga.

Comité organizador:

Mª del Mar Aumesquet Mendaro
Manuel Diaz Feria
Antonio Fontán Meana
Juan Antonio Priego Gonzalez de Canales
José Manuel Santamaría López

Comité Científico:

Concha Alvarez del Vayo Benito
Carmen Bau Serrano
Beatriz Clares Naveros
José Bruno Fariña Espinosa
Mª Jesús Lucero Muñoz
José Manuel Manzanares Olivares
Mª Dolores Ruiz López

PONENCIAS

GUIA DE BUENAS PRÁCTICAS DE PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS.

Importancia de la guía y problemas actuales.

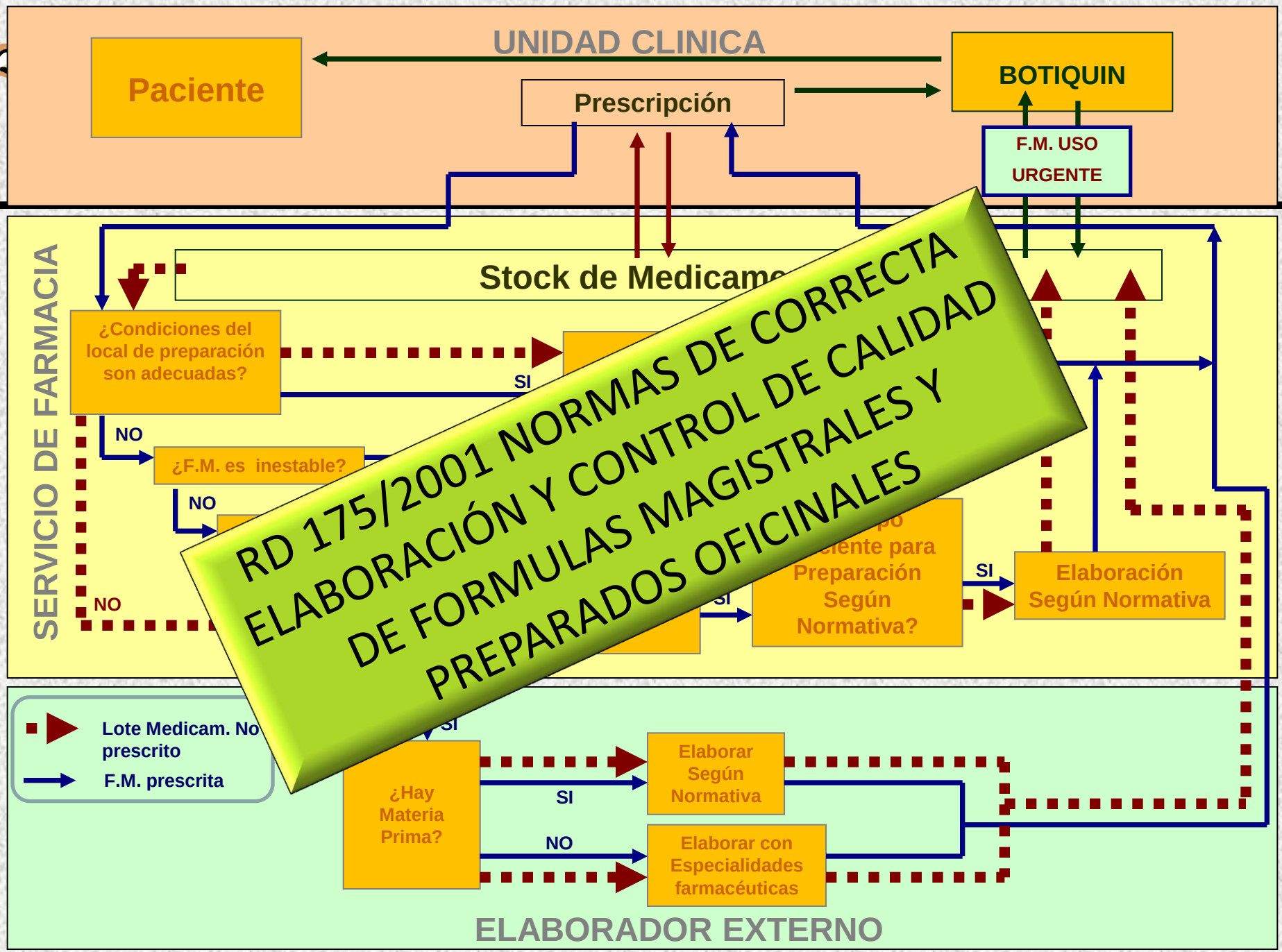
Dr. Pedro García Salom

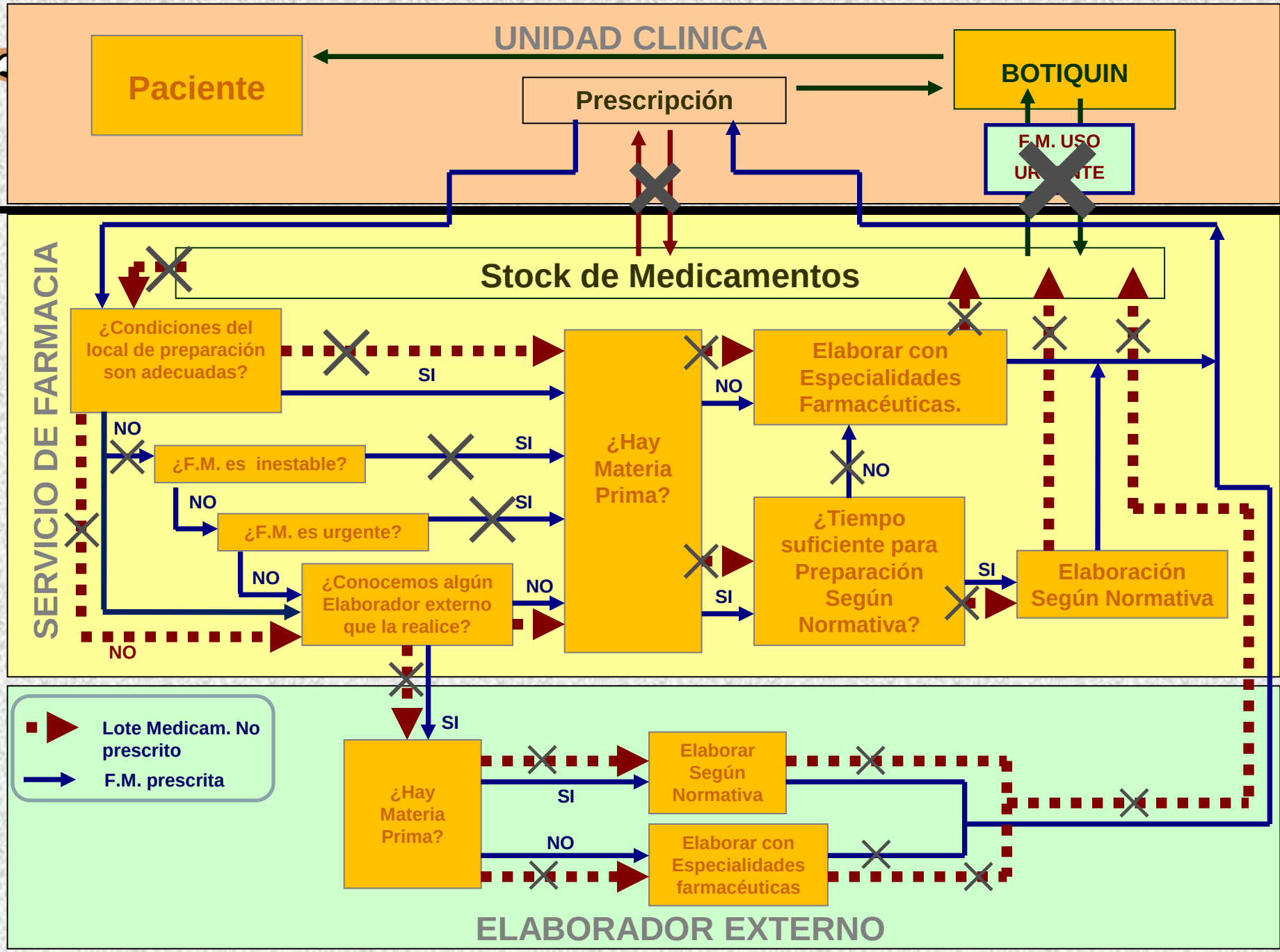
Jefe Servicio Farmacia

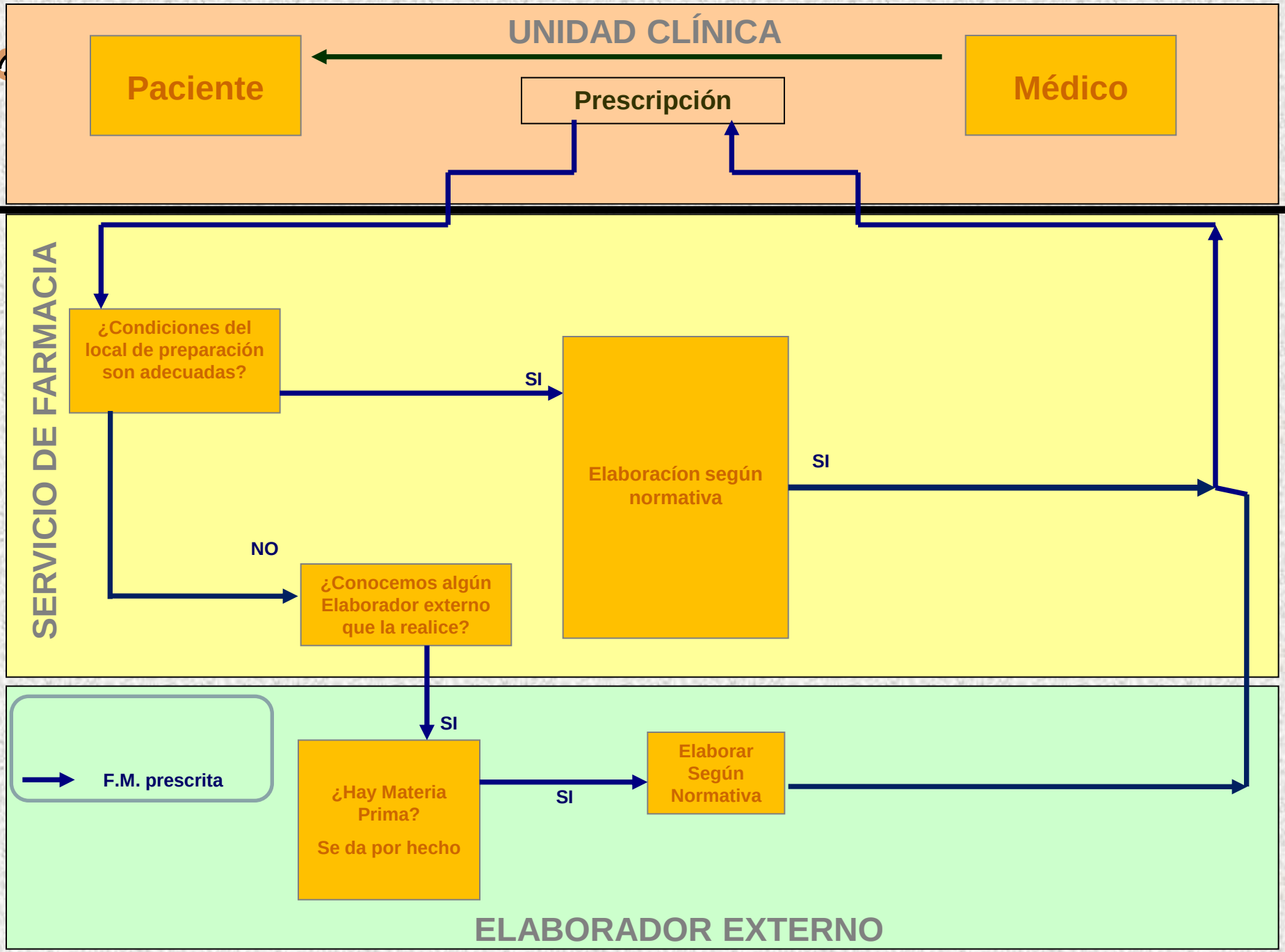
HOSPITAL VEGA BAJA – ORIHUELA. ALICANTE

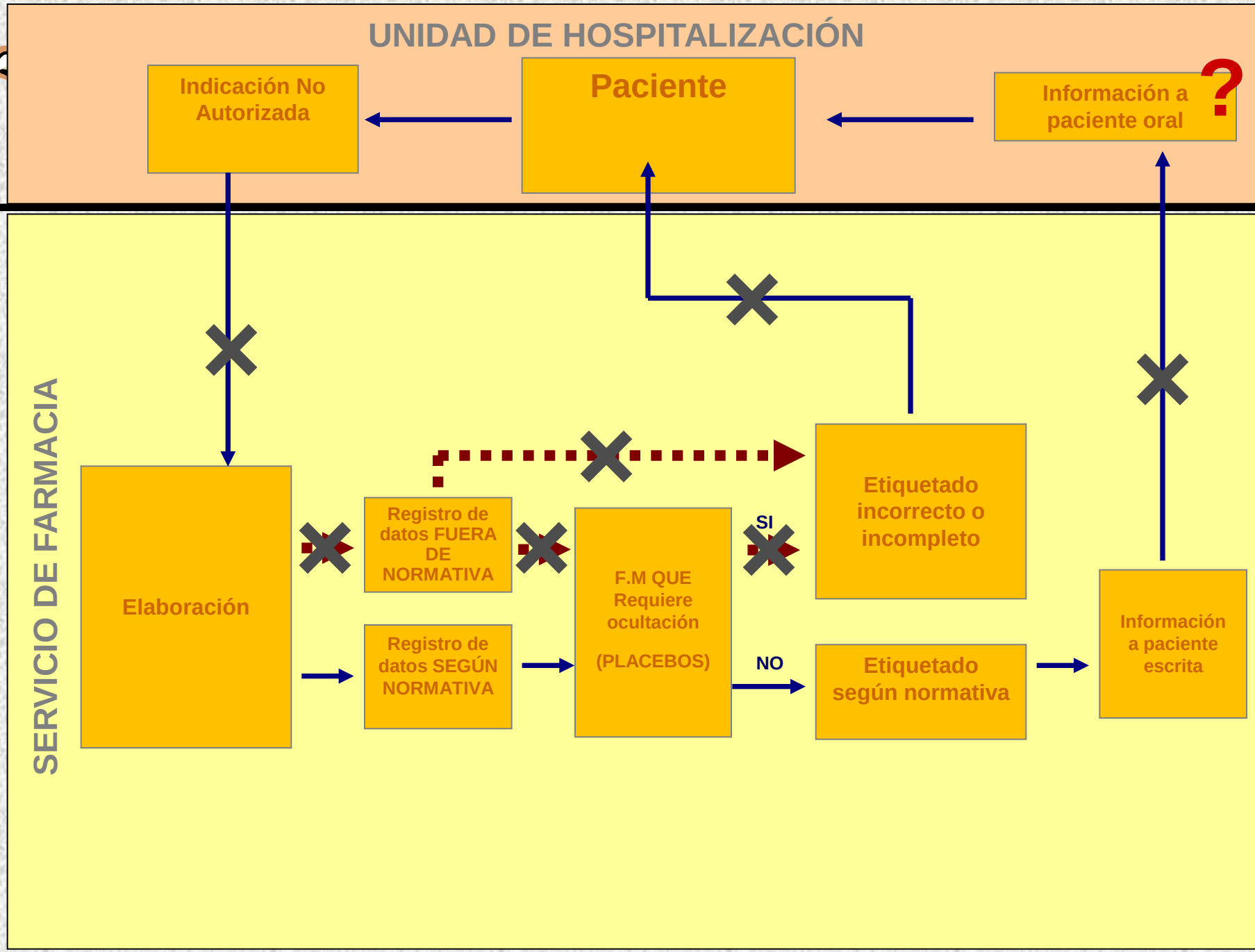
Profesor Asociado: Área Farmacia y Tecnología Farmacéutica.

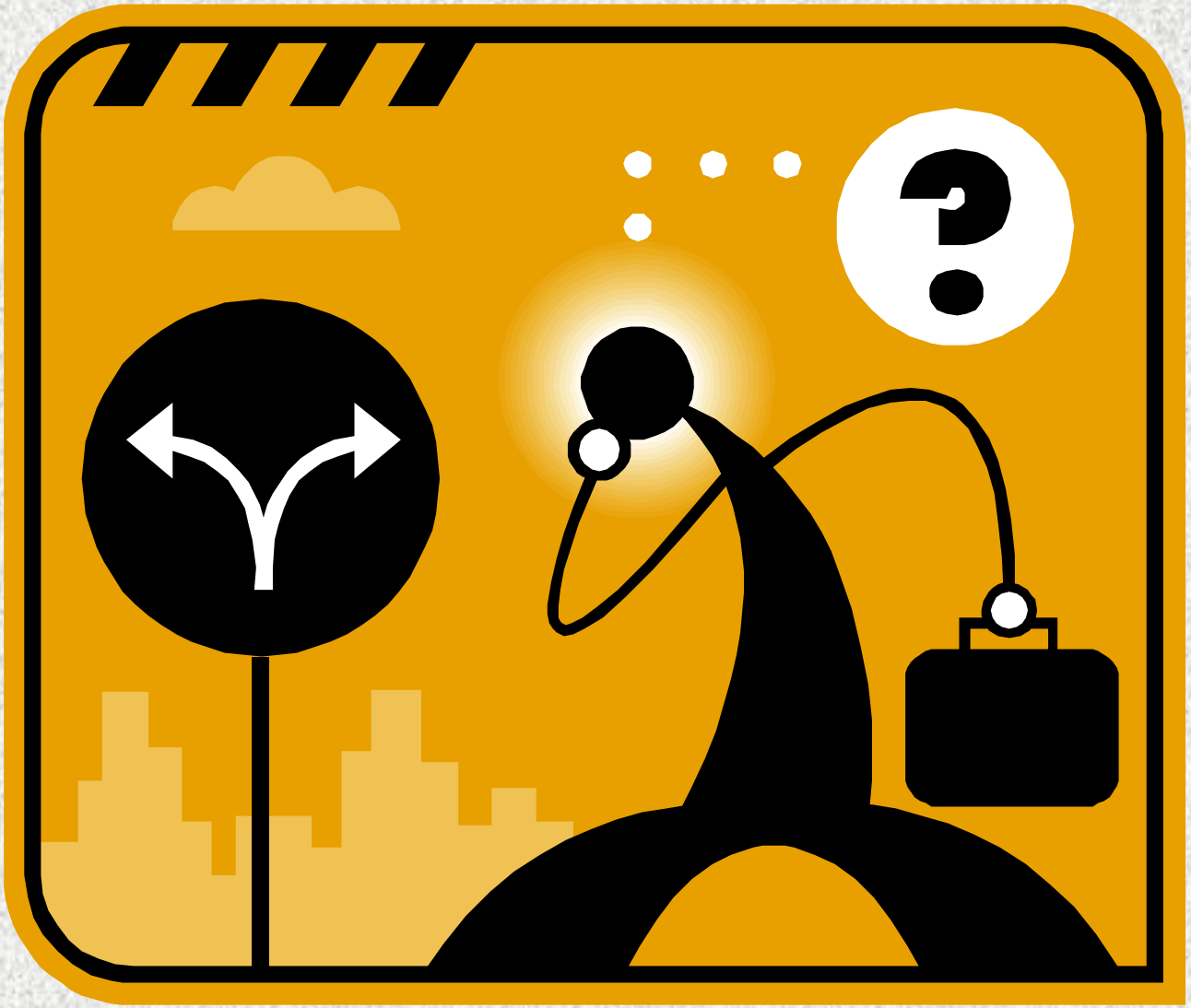
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ.


UNIDAD CLINICA
Paciente
Prescripción
BOTIQUIN
F.M. USO URGENTE
SERVICIO DE FARMACIA
Stock de Medicame
¿Condiciones del local de preparación son adecuadas?
SI
NO
¿F.M. es inestable?
NO
NO
Preparación Según Normativa?
SI
Elaboración Según Normativa
RD 175/2001 NORMAS DE CORRECTA ELABORACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE FORMULAS MAGISTRALES Y PREPARADOS OFICINALES
Lote Medicam. No prescrito
F.M. prescrita
SI
¿Hay Materia Prima?
SI
Elaborar Según Normativa
NO
Elaborar con Especialidades farmacéuticas
ELABORADOR EXTERNO


UNIDAD CLINICA
Paciente
Prescripción
BOTIQUIN
F.M. USO
Stock de Medicamentos
SERVICIO DE FARMACIA
¿Condiciones del local de preparación son adecuadas?
SI
NO
¿F.M. es inestable?
SI
NO
¿F.M. es urgente?
SI
NO
¿Conocemos algún Elaborador externo que la realice?
NO
NO
¿Hay Materia Prima?
NO
Elaborar con Especialidades Farmacéuticas.
NO
¿Tiempo suficiente para Preparación Según Normativa?
SI
SI
Elaboración Según Normativa
Lote Medicam. No prescrito
F.M. prescrita
SI
¿Hay Materia Prima?
SI
Elaborar Según Normativa
NO
Elaborar con Especialidades farmacéuticas
ELABORADOR EXTERNO


UNIDAD CLÍNICA
Paciente
Prescripción
Médico
SERVICIO DE FARMACIA
¿Condiciones del local de preparación son adecuadas?
SI
Elaboracíon según normativa
SI
NO
¿Conocemos algún Elaborador externo que la realice?
SI
F.M. prescrita
¿Hay Materia Prima?
Se da por hecho
SI
Elaborar Según Normativa
ELABORADOR EXTERNO


UNIDAD DE HOSPITALIZACIÓN
Indicación No Autorizada
Paciente
Información a paciente oral
?
SERVICIO DE FARMACIA
Elaboración
Registro de datos FUERA DE NORMATIVA
Registro de datos SEGÚN NORMATIVA
F.M QUE Requiere ocultación
(PLACEBOS)
SI
NO
Etiquetado incorrecto o incompleto
Etiquetado según normativa
Información a paciente escrita



ANTECEDENTES A LAS GUIAS DE ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS Estados Unidos America (EEUU)

Década de los 90

- **Crece la preocupación por la esterilidad de los productos elaborados.**
  - **ASHP y USP emiten recomendaciones prácticas centradas en la responsabilidad del farmacéutico como garante de todo el proceso de elaboración de MI (preparación, etiquetado, almacenamiento, suministro y dispensación, en tanto estas recomendaciones pudieran transformarse en oficiales por las agencias reguladoras.**
  - **No se produce inversión económica en los Serv. Farmacia para mejorar áreas y los procedimientos de trabajo.**
  - **1995 y 2002 las encuestas realizadas por la ASHP encuentran pocos cambios en las prácticas de elaboración, a pesar de casi una década disponiendo de Guías de Asistencia Técnica.**
  - **Prácticamente no se avanza nada para la resolución del problema durante esta década.**

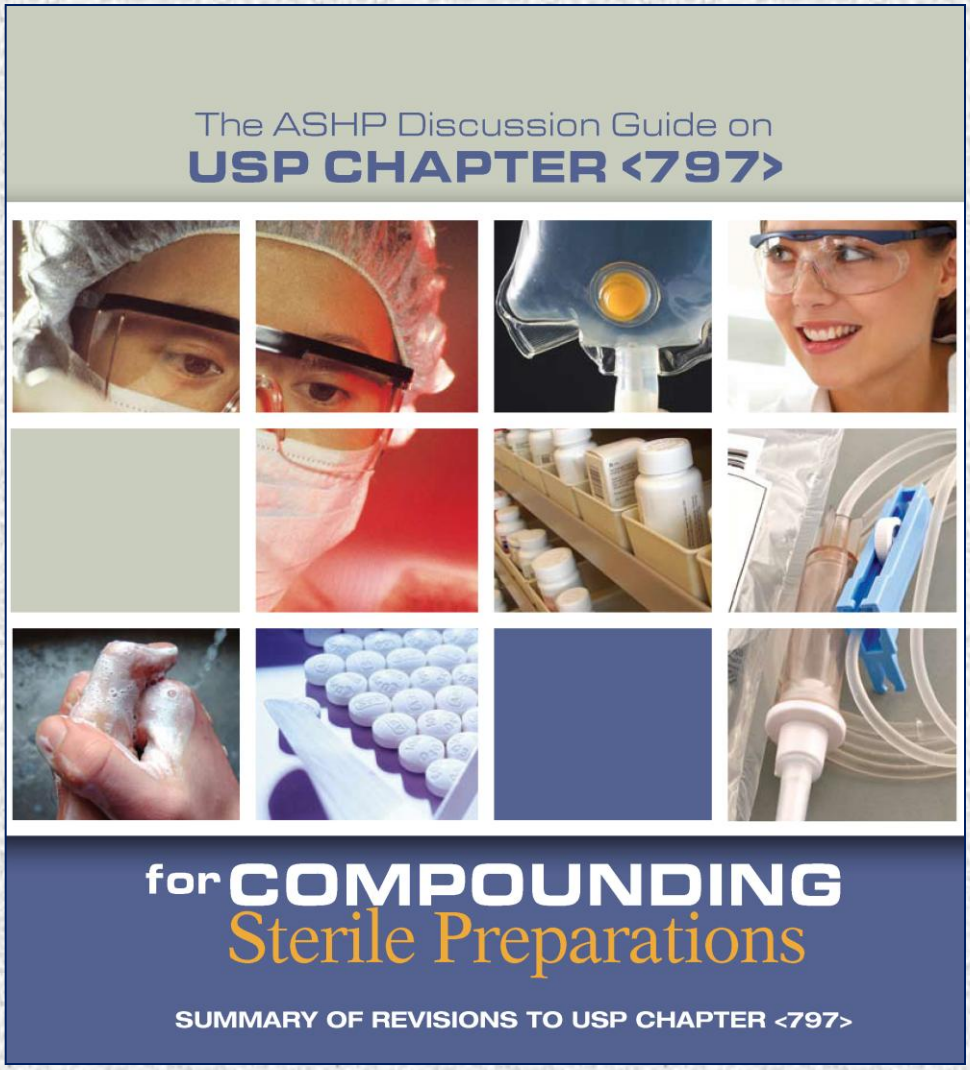
ANTECEDENTES A LAS GUIAS DE ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS Estados Unidos America (EEUU)

Década de los 2000

- En 1997 Se aprobó la ley de modernización (FDAMA), cuya sección 503 A "Compounding pharmacy", define los límites legales en la preparación de estos productos.

- **En 2001 la Corte Suprema de EEUU dictamina que esta sección es inconstitucional y se vuelve al vacio normativo.**
- **Enero 2004 se publica el primer estándar oficial de obligado cumplimiento relativo a la preparación de medicamentos estériles en EEUU en la USP<797>**
- **Tras su publicación se produce una verdadera avalancha de comentarios públicos por lo que se decide actualizar dicho capítulo incorporando dichas aportaciones.**
- **Se desarrolla y publica en 2007 y se hace oficial en 2008**

ANTECEDENTES A LAS GUIAS DE ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS Estados Unidos America (EEUU)



ANTECEDENTES A LAS GUIAS DE ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS: *EUROPA*

Década 70

- Se crea la PIC (Pharmaceutical Inspection Convention) 1970

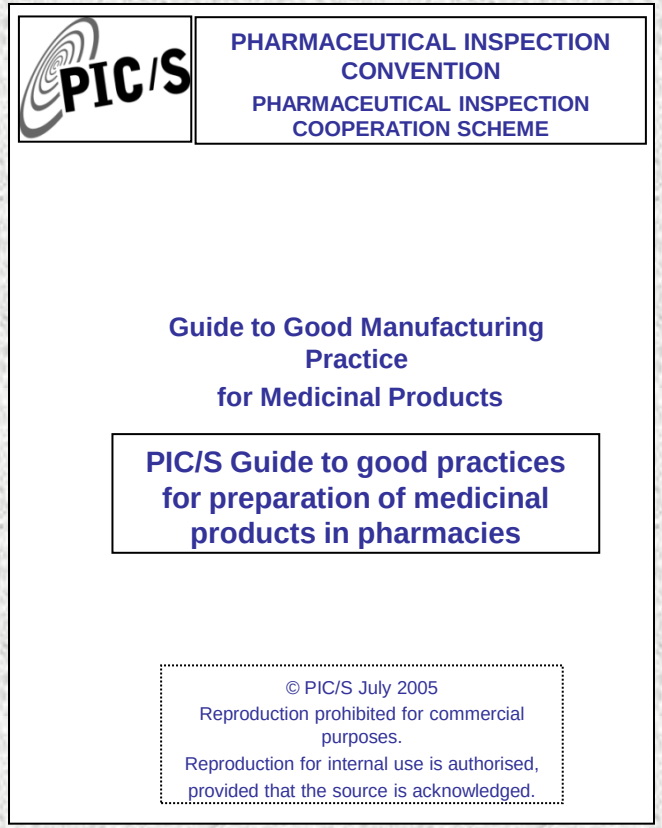
Década 90

- 1995 Se establece el PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) como una extensión del PIC.
- PIC/S es un acuerdo informal de cooperación entre autoridades regulatorias en el ámbito de las normas de correcta fabricación (NCF) de medicamentos humano y veterinario.
- Misión *"Liderar el desarrollo, la implementación y el mantenimiento internacional de unos estándares armonizados de NCF y de sistemas de calidad de los cuerpos de inspección en materia de medicamentos"*.
- Armonizan los procedimientos de inspección a nivel mundial mediante el desarrollo de estándares comunes en materia de NCF, y mediante la formación de inspectores.
- Actualmente se compone de 41 países (Europa, América (EEUU, Canadá, Argentina, Asia (Indonesia, malasia), Australia

ANTECEDENTES A LAS GUIAS DE ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS: *EUROPA*

Década 2000

- Elaboración y publicación de diversos documentos de armonización a partir de grupos de trabajo.
- El principal ha sido la guía PIC/S de NCF. Sucesora de la guía NCF de las OMS.

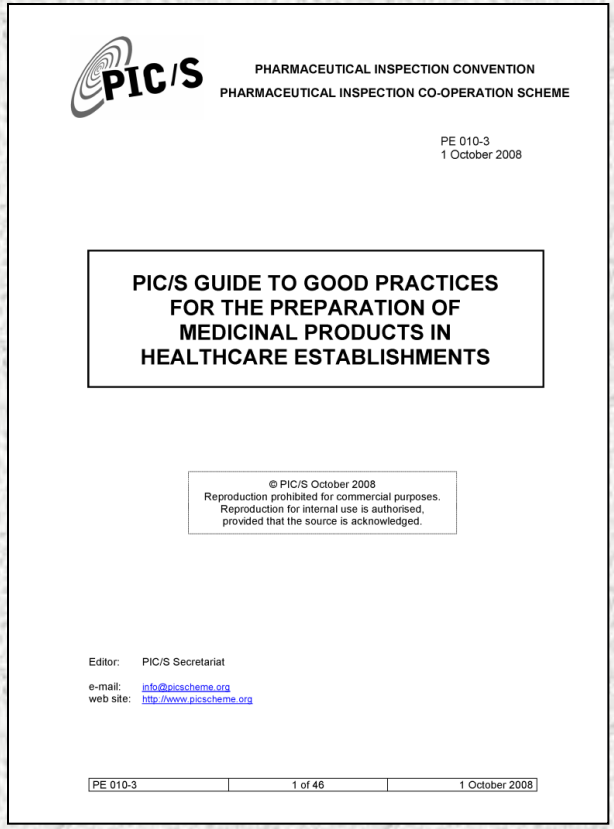

PIC/S

PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION COOPERATION SCHEME

Guide to Good Manufacturing Practice
for Medicinal Products

PIC/S Guide to good practices for preparation of medicinal products in pharmacies

© PIC/S July 2005
Reproduction prohibited for commercial purposes.
Reproduction for internal use is authorised, provided that the source is acknowledged.


PIC/S

PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

PE 010-3
1 October 2008

PIC/S GUIDE TO GOOD PRACTICES FOR THE PREPARATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN HEALTHCARE ESTABLISHMENTS

© PIC/S October 2008
Reproduction prohibited for commercial purposes.
Reproduction for internal use is authorised, provided that the source is acknowledged.

Editor: PIC/S Secretariat
e-mail: info@picscheme.org
web site: http://www.picscheme.org

ANTECEDENTES A LAS GUIAS DE ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS: *EUROPA*

Década 2010

Consejo de Europa Comité de Ministros

- **Resolución CM/ResAP (2011)1 sobre los requisitos de garantía de calidad y seguridad de los medicamentos preparados en farmacias para las necesidades especiales de los pacientes (Adoptada por el Comité de Ministros el 19 de enero de 2011)**

  VARIOS CONSIDERANDOS

  - **Medicamentos fabricados no cubren todas las necesidades de los pacientes.**
  - **Que los farmacéuticos por su formación pueden preparar medicamentos.**
  - **Por seguridad del paciente los medicamentos deben cumplir unos criterios de calidad y seguridad.**
  - **Evitar diferencias de calidad y seguridad entre preparados de la industria y los preparados en las farmacias.**
  - **RECOMIENDA A ESTADOS MIEMBROS DEL CONVENIO DE PHARMACOPEA EUROPEA QUE ADAPTAN SU NORMATIVA A PARTIR DE LOS PRINCIPIOS ESTABLECIDOS EN ESTA RESOLUCIÓN.**
  - **Mención a la "Guía de prácticas correctas de preparación de medicamentos en centros de asistencia sanitaria PIC/S**

ANTECEDENTES A LAS GUIAS DE ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS: *EUROPA*

- ***Las preparaciones farmacéuticas deben de tener un valor añadido respecto de las industriales.***
  - ***Motivos médicos, farmacéuticos o personales para un paciente o grupo de ellos.***
  - ***No deben elaborarse preparados si hay disponible un equivalente farmacéutico comercializado.***
- ***Expediente para cada producto (preparación)***
  - ***Recoger el valor añadido.***
  - ***Todos sus componentes cumplen con los requisitos pertinentes.***
  - ***Descrito el proceso de preparación***
  - ***Usos del producto***
  - ***Documentación incluyendo información para el paciente y el prescriptor.***
  - ***El grado de detalle de todo lo anterior dependerá de la evaluación del riesgo que deberá aplicarse previamente a cada preparación, documentarse y registrarse.***

MATRIZ DE RIESGO

- ***FORMA FARMACEUTICA Y VIA DE ADMINISTRACIÓN***
- ***CANTIDAD PREPARADA***
- ***EL EFECTO FARMACOLOGICO DEL MEDICAMENTO POR LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN UTILIZADA.***
- ***VENTANA TERAPÉUTICA (RANGO DE DOSIS TERAPÉUTICO)***
- ***TIPO O PROCESO DE PREPARACIÓN (ABIERTOS O CERRADOS)***
- ***SUMINISTRO (INTERNO O A TERCEROS)***

ANTECEDENTES A LAS GUIAS DE ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS: *EUROPA*

PROCESO DE PREPARACIÓN

- Clasificación en 2 niveles: Alto riesgo y Bajo riesgo. (MATRIZ DE RIESGO)
- BAJO RIESGO : Pueden prepararse en las salas de enfermería.
- ALTO RIESGO: En el servicio de farmacia
- PERO PERMITE APLICAR A CADA PAIS, OTRAS DIRECTRICES CON UN NIVEL EQUIVALENTE DE CALIDAD.
- **UN FARMACÉUTICO DEBERÁ APROBAR LOS PROCEDIMIENTOS ESCRITOS** Y GARANTIZAR QUE EL PERSONAL ENCARGADO DE LAS RECONSTITUCIONES ESTÁ DEBIDAMENTE CUALIFICADO.
- DISPONIBILIDAD DE AREAS LIMPIAS
- SISTEMAS DE FLUJO LAMINAR
- MONITORIZACIÓN DEL AMBIENTE
- Autorizaciones para las farmacias.
- Las autoridades de cada país deben junto a organismos profesionales elaborar legislación o directrices especificas, al no estar las reconstitución de medicamentos incluidas en el marco de las preparaciones farmacéuticas.

RD-LEY 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes (ARTICULO 7)

GPP. GUIA DE BUENAS PRÁCTICAS DE PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS NOVEDADES y OBJETIVOS

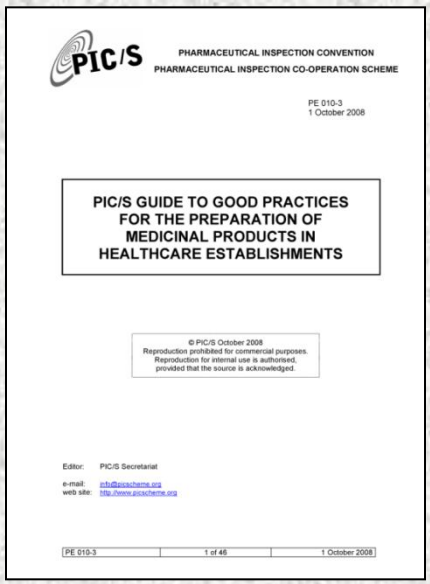
GUIA BUENAS PRÁCTICAS DE PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS.

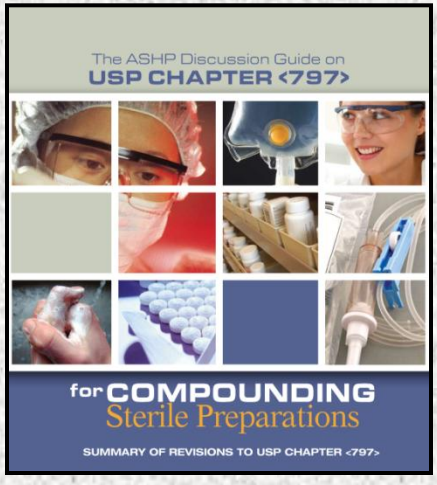
- *Esta guía NO regula ni es de aplicación sobre la formulación magistral.*
- *La reconstitución de medicamentos (nueva responsabilidad del farmacéutico).*
- *Esta guía SI que regula (ámbito de aplicación):*
  - *Cualquier manipulación que se realice sobre un medicamento autorizado en el entorno hospitalario con independencia de quien las realice (farmacéuticos, enfermeros, técnicos farmacia.)*
    - *El Fraccionamiento y Reenvasado de medicamentos (incluido los med. sólidos)*
    - *Remanipulación y transformación de medicamentos*

    Aspectos regulados en esta guía (OBJETIVO MEJORAR LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS)

    1. *La documentación asociada a cada preparado (EXPEDIENTE).*
    2. *El riesgo asociado a las manipulaciones necesarias. (MATRIZ DE RIESGO)*
    3. *Las condiciones en las que se van a realizar las manipulaciones. (preparación), se van a conservar los preparados, y la caducidad de estos.*
    4. *La formación de los manipuladores*
    5. *Los controles de calidad*

GUIA DE BUENAS PRÁCTICAS DE PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS. METODOLOGÍA DE TRABAJO





Desarrollo de la guía siguiendo la estructura del documento PIC/S de 2008

- 1.- Personal
- 2.- Instalaciones y equipos
- 3.- Documentación
- 4.- Preparación, Producción (elaboración)
- 5.- Sistemas automatizados
- 6.- Control de calidad
- 7.- Elaboración por terceros
- 8.- Problemas de calidad (retiradas, reclamaciones).
- 9.- Auditorias internas.
- ANEXO I : PREPARACIÓN DE ESTERILES
- ANEXO II: FORMULAS LIQUIDAS, CREMAS Y UNGÜENTOS. (NO ESTÉRILES)
- OTROS ANEXOS (Reenvasado, formación, etc)

Elaboración de medicamentos:
1.-Documentación Asociada a las manipulaciones

- ***Expediente para cada producto.***
  - ***Recoger el valor añadido. Las manipulaciones deben realizarse por algún motivo. (medico, farmacéutico, por necesidades de un paciente o colectivo, por eficiencia, etc)***
  - ***Todos sus componentes cumplen con los requisitos pertinentes.***
  - ***Descrito el proceso de preparación.***
  - ***Usos del producto***
  - ***Información para el paciente y el prescriptor.***
  - ***Evaluación del riesgo (MATRIZ) que deberá aplicarse previamente a cada preparación. También debe documentarse y registrarse.***

REGISTROS: Materias primas

REGISTRO DE RECEPCIÓN DE MATERIAS PRIMAS

Página nº

Fecha de recepción	Número de registro interno	Nombre materia prima (D.O.E/D.C.I)	Proveedor	Nº lote	Nº ref. control de calidad	Nº envases recibidos	Fecha de caducidad	Condiciones especiales conservación	Aceptación o rechazo, fecha y firma

REGISTROS: Medicamentos (especialidades farmacéuticas) utilizados en la elaboración de Medicamentos

REGISTRO DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS COMO MATERIAL DE PARTIDA						Página nº:	
Fecha de recepción	**Nombre del medicamento**	**Código nacional**	**Titular de la autorización de comercialización**	**Nº lote**	**Nº envases (unidades)**	**Fecha de caducidad**	**Aceptación o rechazo, fecha y firma**

EXPEDIENTE DE PRODUCTO TERMINADO

EXPEDIENTE DE PRODUCTO TERMINADO	
Nombre de la preparación	
Valor añadido de la preparación:	
Forma farmacéutica	
Vía de administración	
Rango Dosis	
Composición:	
Descripción del acondicionamiento (envasado y etiquetado) incluyendo el texto del etiquetado o un modelo de etiqueta:	
Condiciones de almacenamiento, requisitos microbiológicos y precauciones especiales de manipulación:	
Fecha de caducidad	
Periodo de utilización y condiciones de conservación desde la fecha de apertura, cuando proceda:	
Indicaciones:	
Duración del tratamiento	
Rango de dosificación	
Tipo de suministro	
*Procedimientos de muestreo y ensayo (referencia)	
*Requisitos cualitativos y cuantitativos con los límites de aceptación:	

PROTOCOLO DEL PROCESO DE PREPARACIÓN Y CONTROL			
Nombre de la preparación			
Forma farmacéutica			
Fecha de preparación		Fecha de caducidad	
Dosis			
Nº de lote			

Materiales y medicamentos de partida utilizado		
Materias primas (principios activos / excipientes)	Cantidad	Nº de lote
Medicamentos utilizados como material de partida	Cantidad	Nº de lote

Descripción de las etapas del proceso de preparación	
Etapas (modus operandi)	Responsable (iniciales, firma)
Procedimientos asociados (referencia):	
Observaciones / Desviaciones del proceso:	

Descripción de los controles		
Ensayo realizado	Resultado	Responsable (iniciales, firma)
Procedimientos asociados (referencia):		
Observaciones / Desviaciones del proceso:		
Decisión de aprobar o rechazar el producto		
Decisión:		
Farmacéutico responsable (nombre y apellidos):		
Firma:	Fecha:	

EXPEDIENTE DE PRODUCTO TERMINADO

INFORMACIÓN PARA PACIENTE Y/O MÉDICO	
Nombre de la preparación	
Indicaciones (usos)	
Administración	
Contraindicaciones	
Precauciones	
Incompatibilidades	
Advertencias	
Conservación	
Intoxicación y su tratamiento	

ETIQUETA DEL PREPARADO

Servicio de farmacia. Hospital (añadir nombre)

- **Nombre de la preparación y concentración**
- **Presentación**
- **Condiciones especiales de conservación**
- **Datos del paciente**
- **Precauciones especiales de empleo**
- **Lote**
- **Fecha de preparación (dd/mm/aaaa)**
- **Fecha de caducidad (dd/mm/aaaa)**
- **Vía de administración**
- **Plazo de validez en uso**
- **Fecha máxima de utilización (dd/mm/aaaa)**

BIBLIOGRAFIA DEL PREPARADO

Elaboración de medicamentos:

2.-Análisis del riesgo asociado a las preparaciones.

MATRIZ DE RIESGO PARA PREPARADOS ESTÉRILES

Nombre Preparado + Rango Dosis_____

Medicamento/s_____ **Diluyente/s** _____

Volumen _____ **ml; Vía de administración**_____; **Nº unidades preparadas**_____

Tiempo de administración _____ **Dispositivo especial para su admón** _____

Farmacéutico Responsable:_____ **Centro:**_____ **Fecha:**___/___/___

1.- complejidad del proceso de elaboración mediante sistemas cerrados de transferencia.	RIESGO
- Mezclas de > 3 medicamentos diferentes. - Preparados que requieran> 3 pinchazos en el contenedor final. - Mezclas que requieran de filtraciones u otros dispositivos especiales durante su preparación o administración. - Mezclas de medicamentos que requieren en su preparación cálculos complejos para conocer la dosis y concentración en el envase con conversión de unidades (mg-mmol, mg-%). -Mezclas individualizadas que requieren cálculos complejos para determinar la dosis en el paciente mg/m^2, dosis/kg, AUC, mcg/Kg/h - Medicamentos formación espuma, riesgo de inestabilidad fisicoquímica (luz, O_2). Riesgo de precipitado, Turbidez, Degradación pH dependiente, solubilización dificultosa o lenta, coloraciones, separación de fases. - Reconstitución-dilución unitaria dificultosa dura >20 minutos.	C
- Mezclas de 3 medicamentos diferentes. - Preparados que requieren 3 pinchazos por contenedor final. - Mezclas a partir de medicamentos liofilizados y concentrados que requieren cálculos matemáticos para conocer la concentración tras reconstitución y volumen a dosificar del vial o la ampolla (fracciones de dosis en liofilizados y concentrados). - Preparados sensibles a la luz o temperatura. - Proceso de reconstitución-dilución unitaria dura 10-20 minutos.	B
- Mezclas de máximo 2 medicamentos diferentes. - Mezclas con un máximo de 2 pinchazos en el contenedor final. - Mezclas que no requieren cálculos para su preparación. Reconstitución y dilución de viales en solución, concentrados y liofilizados completos o fracciones de dosis sencillas a partir de inyectables en solución con concentración conocida. - Proceso de elaboración unitaria que dura < 10 minutos	A

2.- Vía de administración	RIESGO
- Vía intratecal.	D
- Intraocular (intravítrea, intracameral), IV central, epidural.	C
-Intravenosa periférica,intramuscular, subcutánea, intradérmica, intrapleural, intralesional,intraperitoneal, intraarticular, inhalada, nebulizada.	B
- oftálmica tópica, ótica tópica, intravesical, oral, rectal, tópica.	A

3.-Riesgo del medicamento	RIESGO
- Medicamentos con potencial mortalidad en casos de sobredosis, - Medicamentos vesicantes, irritantes, corrosivos, con potencial mutagénico, carcinogénico o infeccioso.	C
- Medicamentos de estrecho margen terapéutico. - Medicamentos con alta incidencia de RAMs relacionadas con la administración. - medicamentos de ensayo clínico o de especial control (opiáceos).	B
-Sustancias con actividad farmacológica pero sin potencial tóxico, amplio margen terapéutico y baja incidencia de efectos adversos relacionados con la indicación y la vía de administración del preparado.	A

4.- Numero de preparaciones elaboradas de forma continuada	RIESGO
- Lotes o series de > 25 unidades	C
- Lotes o series de 3-25 unidades	B
- Preparación individualizada1 – 2 unidades	A

5.- En función de la distribución a otros centros de atención sanitaria.	RIESGO
- Preparación exclusiva a otros centros sanitarios	C
- Preparación tanto para otros centros sanitarios como uso propio	B
- Preparación para uso exclusivo en el centro sanitario que lo elabora.	A

6.- Vulnerabilidad del preparado a la contaminación microbiológica.	RIESGO
- Transferencia de productos mediante sistemas abiertos (contenido expuesto al medio ambiente). - Elaboración a partir de productos no estériles, contenedores o sistemas de transferencia no estériles y que requieren esterilización al final de la mezcla.	D
- Sustancias de alto riesgo de contaminación microbiológica que se administran en infusiones > 8h. - Preparación de colirios SIN conservantes en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera sistema de transferencia abierto)	C
- Sustancias de alto riesgo de contaminación para administrar en <8 horas. - Preparados con duración de la administración muy prolongada >24 horas (bombas controladas por el paciente, infusores elastómericos) - Preparación de colirios CON conservantes en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera sistema de transferencia abierto)	B
-Transferencia simple del medicamento en sistemas cerrados (viales con elastómeros sellados, ampollas de vidrio y plástico de un solo uso, sueros con punto de adición cerrado). - Preparados de bajo riesgo de contaminación para ser administrados de inmediato <1 hora desde la preparación. - Preparados con duración de la perfusión < 24 h.	A

ELEGIR LA OPCIÓN DE MAYOR RIESGO QUE REPRESENTE AL MEDICAMENTO A ELABORAR, EN CADA UNA DE LAS 6 TABLAS DE RIESGO POTENCIAL.

1ª tabla	2ª tabla	3ª tabla	4ª tabla	5ª tabla	6ª tabla

NIVEL DE RIESGO ALTO:

a) **CUALQUIER COMBINACIÓN CON ≥ 1 OPCIÓN "D"**

NIVEL DE RIESGO MEDIO:

a) **CUALQUIER COMBINACIÓN CON ≥ 3 OPCIONES "B" y NO CONTENGA NINGUNA OPCIÓN "D"**

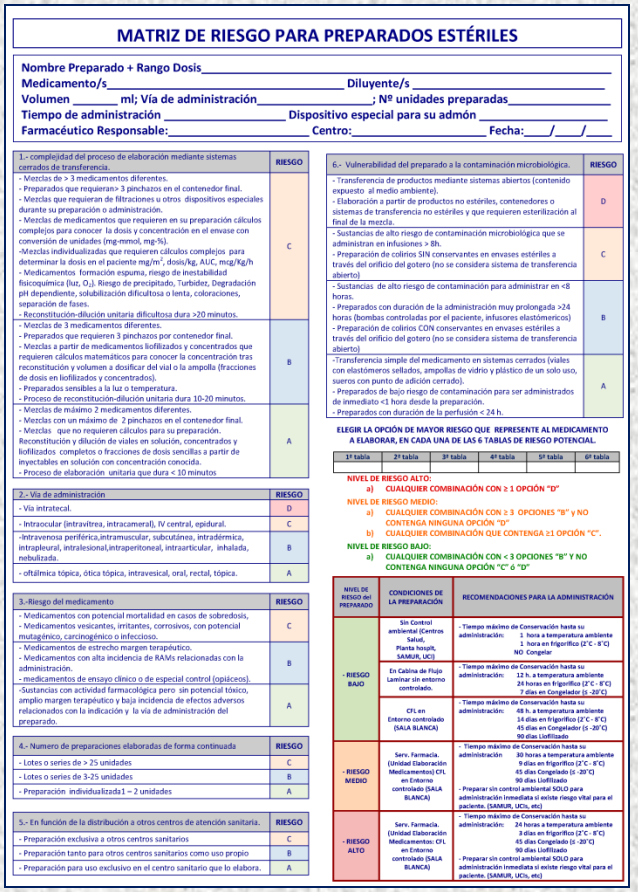
b) **CUALQUIER COMBINACIÓN QUE CONTENGA ≥1 OPCIÓN "C".**

NIVEL DE RIESGO BAJO:

a) **CUALQUIER COMBINACIÓN CON < 3 OPCIONES "B" Y NO CONTENGA NINGUNA OPCIÓN "C" ó "D"**

NIVEL DE RIESGO del PREPARADO	CONDICIONES DE LA PREPARACIÓN	RECOMENDACIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN
- RIESGO BAJO	Sin Control ambiental (Centros Salud, Planta hospit, SAMUR, UCI)	- Tiempo máximo de Conservación hasta su administración: 1 hora a temperatura ambiente 1 hora en frigorífico (2ºC - 8ºC) NO Congelar
	En Cabina de Flujo Laminar sin entorno controlado.	- Tiempo máximo de Conservación hasta su administración: 12 h. a temperatura ambiente 24 horas en frigorífico (2ºC - 8ºC) 7 días en Congelador (≤ -20ºC)
	CFL en Entorno controlado (SALA BLANCA)	- Tiempo máximo de Conservación hasta su administración: 48 h. a temperatura ambiente 14 días en frigorífico (2ºC - 8ºC) 45 días en Congelador (≤ -20ºC) 90 días Liofilizado
- RIESGO MEDIO	Serv. Farmacia. (Unidad Elaboración Medicamentos) CFL en Entorno controlado (SALA BLANCA)	- Tiempo máximo de Conservación hasta su administración 30 horas a temperatura ambiente 9 días en frigorífico (2ºC - 8ºC) 45 días Congelado (≤ -20ºC) 90 días Liofilizado - Preparar sin control ambiental SOLO para administración inmediata si existe riesgo vital para el paciente. (SAMUR, UCIs, etc)
- RIESGO ALTO	Serv. Farmacia. (Unidad Elaboración Medicamentos: CFL en Entorno controlado (SALA BLANCA)	- Tiempo máximo de Conservación hasta su administración: 24 horas a temperatura ambiente 3 días en frigorífico (2ºC - 8ºC) 45 días Congelado (≤ -20ºC) 90 días Liofilizado - Preparar sin control ambiental SOLO para administración inmediata si existe riesgo vital para el paciente. (SAMUR, UCIs, etc)

Elaboración de medicamentos:
2.-Análisis del riesgo asociado a las preparaciones.



MATRIZ DE RIESGO PARA PREPARADOS ESTÉRILES

Nombre Preparado + Rango Dosis_____
Medicamento/s_____ Diluyente/s _____
Volumen _____ ml; Vía de administración_____; Nº unidades preparadas_____
Tiempo de administración _____ Dispositivo especial para su admón _____
Farmacéutico Responsable:_____ Centro:_____ Fecha:___/___/___

1.- complejidad del proceso de elaboración mediante sistemas cerrados de transferencia.	RIESGO
- Mezclas de > 3 medicamentos diferentes. - Preparados que requieran> 3 pinchazos en el contenedor final. - Mezclas que requieran de filtraciones u otros dispositivos especiales durante su preparación o administración. - Mezclas de medicamentos que requieren en su preparación cálculos complejos para conocer la dosis y concentración en el envase con conversión de unidades (mg-mmol, mg-%). -Mezclas individualizadas que requieren cálculos complejos para determinar la dosis en el paciente mg/m², dosis/kg, AUC, mcg/Kg/h - Medicamentos formación espuma, riesgo de inestabilidad fisicoquímica (luz, O_2). Riesgo de precipitado, Turbidez, Degradación pH dependiente, solubilización dificultosa o lenta, coloraciones, separación de fases. - Reconstitución-dilución unitaria dificultosa dura >20 minutos.	C
- Mezclas de 3 medicamentos diferentes. - Preparados que requieren 3 pinchazos por contenedor final. - Mezclas a partir de medicamentos liofilizados y concentrados que requieren cálculos matemáticos para conocer la concentración tras reconstitución y volumen a dosificar del vial o la ampolla (fracciones de dosis en liofilizados y concentrados). - Preparados sensibles a la luz o temperatura. - Proceso de reconstitución-dilución unitaria dura 10-20 minutos.	B
- Mezclas de máximo 2 medicamentos diferentes. - Mezclas con un máximo de 2 pinchazos en el contenedor final. - Mezclas que no requieren cálculos para su preparación. Reconstitución y dilución de viales en solución, concentrados y liofilizados completos o fracciones de dosis sencillas a partir de inyectables en solución con concentración conocida. - Proceso de elaboración unitaria que dura < 10 minutos	A

6.- Vulnerabilidad del preparado a la contaminación microbiológica.	RIESGO
- Transferencia de productos mediante sistemas abiertos (contenido expuesto al medio ambiente). - Elaboración a partir de productos no estériles, contenedores o sistemas de transferencia no estériles y que requieren esterilización al final de la mezcla.	D
- Sustancias de alto riesgo de contaminación microbiológica que se administran en infusiones > 8h. - Preparación de colirios SIN conservantes en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera sistema de transferencia abierto)	C
- Sustancias de alto riesgo de contaminación para administrar en <8 horas. - Preparados con duración de la administración muy prolongada >24 horas (bombas controladas por el paciente, infusores elastoméricos) - Preparación de colirios CON conservantes en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera sistema de transferencia abierto)	B
-Transferencia simple del medicamento en sistemas cerrados (viales con elastómeros sellados, ampollas de vidrio y plástico de un solo uso, sueros con punto de adición cerrado). - Preparados de bajo riesgo de contaminación para ser administrados de inmediato <1 hora desde la preparación. - Preparados con duración de la perfusión < 24 h.	A

ELEGIR LA OPCIÓN DE MAYOR RIESGO QUE REPRESENTE AL MEDICAMENTO A ELABORAR, EN CADA UNA DE LAS 6 TABLAS DE RIESGO POTENCIAL.

1ª tabla	2ª tabla	3ª tabla	4ª tabla	5ª tabla	6ª tabla

NIVEL DE RIESGO ALTO:
a) CUALQUIER COMBINACIÓN CON ≥ 1 OPCIÓN "D"

NIVEL DE RIESGO MEDIO:
a) CUALQUIER COMBINACIÓN CON ≥ 3 OPCIONES "B" y NO CONTENGA NINGUNA OPCIÓN "D"
b) CUALQUIER COMBINACIÓN QUE CONTENGA ≥1 OPCIÓN "C".

NIVEL DE RIESGO BAJO:
a) CUALQUIER COMBINACIÓN CON < 3 OPCIONES "B" Y NO CONTENGA NINGUNA OPCIÓN "C" ó "D"

2.- Vía de administración	RIESGO
- Vía intratecal.	D
- Intraocular (intravítrea, intracameral), IV central, epidural.	C
-Intravenosa periférica,intramuscular, subcutánea, intradérmica, intrapleural, intralesional,intraperitoneal, intraarticular, inhalada, nebulizada.	B
- oftálmica tópica, ótica tópica, intravesical, oral, rectal, tópica.	A

3.-Riesgo del medicamento	RIESGO
- Medicamentos con potencial mortalidad en casos de sobredosis, - Medicamentos vesicantes, irritantes, corrosivos, con potencial mutagénico, carcinogénico o infeccioso.	C
- Medicamentos de estrecho margen terapéutico. - Medicamentos con alta incidencia de RAMs relacionadas con la administración. - medicamentos de ensayo clínico o de especial control (opiáceos).	B
-Sustancias con actividad farmacológica pero sin potencial tóxico, amplio margen terapéutico y baja incidencia de efectos adversos relacionados con la indicación y la vía de administración del preparado.	A

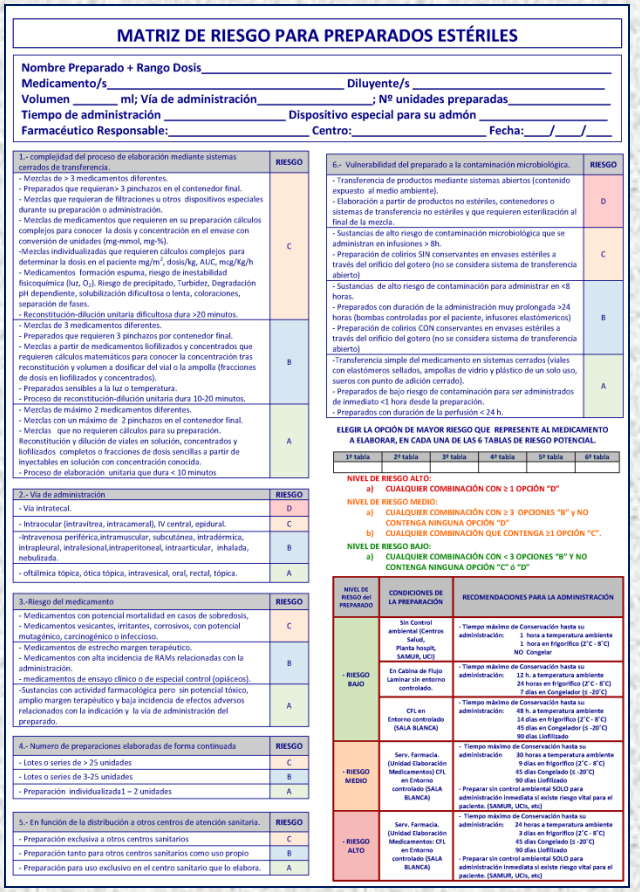
4.- Numero de preparaciones elaboradas de forma continuada	RIESGO
- Lotes o series de > 25 unidades	C
- Lotes o series de 3-25 unidades	B
- Preparación individualizada1 – 2 unidades	A

5.- En función de la distribución a otros centros de atención sanitaria.	RIESGO
- Preparación exclusiva a otros centros sanitarios	C
- Preparación tanto para otros centros sanitarios como uso propio	B
- Preparación para uso exclusivo en el centro sanitario que lo elabora.	A

NIVEL DE RIESGO del PREPARADO	CONDICIONES DE LA PREPARACIÓN	RECOMENDACIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN
- RIESGO BAJO	Sin Control ambiental (Centros Salud, Planta hospit, SAMUR, UCI)	- Tiempo máximo de Conservación hasta su administración: 1 hora a temperatura ambiente 1 hora en frigorífico (2°C - 8°C) NO Congelar
	En Cabina de Flujo Laminar sin entorno controlado.	- Tiempo máximo de Conservación hasta su administración: 12 h. a temperatura ambiente 24 horas en frigorífico (2°C - 8°C) 7 días en Congelador (≤ -20°C)
	CFL en Entorno controlado (SALA BLANCA)	- Tiempo máximo de Conservación hasta su administración: 48 h. a temperatura ambiente 14 días en frigorífico (2°C - 8°C) 45 días en Congelador (≤ -20°C) 90 días Liofilizado
- RIESGO MEDIO	Serv. Farmacia. (Unidad Elaboración Medicamentos) CFL en Entorno controlado (SALA BLANCA)	- Tiempo máximo de Conservación hasta su administración 30 horas a temperatura ambiente 9 días en frigorífico (2°C - 8°C) 45 días Congelado (≤ -20°C) 90 días Liofilizado - Preparar sin control ambiental SOLO para administración inmediata si existe riesgo vital para el paciente. (SAMUR, UCIs, etc)
- RIESGO ALTO	Serv. Farmacia. (Unidad Elaboración Medicamentos: CFL en Entorno controlado (SALA BLANCA)	- Tiempo máximo de Conservación hasta su administración: 24 horas a temperatura ambiente 3 días en frigorífico (2°C - 8°C) 45 días Congelado (≤ -20°C) 90 días Liofilizado - Preparar sin control ambiental SOLO para administración inmediata si existe riesgo vital para el paciente. (SAMUR, UCIs, etc)

Elaboración de medicamentos:

2.-Análisis del riesgo asociado a las preparaciones.



MATRIZ DE RIESGO PARA PREPARADOS ESTÉRILES

Nombre Preparado + Rango Dosis_____
Medicamento/s_____ Diluyente/s _____
Volumen _____ ml; Vía de administración_____; Nº unidades preparadas_____
Tiempo de administración _____ Dispositivo especial para su admón _____
Farmacéutico Responsable:_____ Centro:_____ Fecha:____/____/____

1.- complejidad del proceso de elaboración mediante sistemas cerrados de transferencia.	RIESGO
- Mezclas de > 3 medicamentos diferentes. - Preparados que requieran> 3 pinchazos en el contenedor final. - Mezclas que requieran de filtraciones u otros dispositivos especiales durante su preparación o administración. - Mezclas de medicamentos que requieren en su preparación cálculos complejos para conocer la dosis y concentración en el envase con conversión de unidades (mg-mmol, mg-%). -Mezclas individualizadas que requieren cálculos complejos para determinar la dosis en el paciente mg/m^2; dosis/kg, AUC, mcg/Kg/h - Medicamentos formación espuma, riesgo de inestabilidad fisicoquímica (luz, O_2). Riesgo de precipitado, Turbidez, Degradación pH dependiente, solubilización dificultosa o lenta, coloraciones, separación de fases. - Reconstitución-dilución unitaria dificultosa dura >20 minutos.	C
- Mezclas de 3 medicamentos diferentes. - Preparados que requieren 3 pinchazos por contenedor final. - Mezclas a partir de medicamentos liofilizados y concentrados que requieren cálculos matemáticos para conocer la concentración tras reconstitución y volumen a dosificar del vial o la ampolla (fracciones de dosis en liofilizados y concentrados). - Preparados sensibles a la luz o temperatura. - Proceso de reconstitución-dilución unitaria dura 10-20 minutos.	B
- Mezclas de máximo 2 medicamentos diferentes. - Mezclas con un máximo de 2 pinchazos en el contenedor final. - Mezclas que no requieren cálculos para su preparación. Reconstitución y dilución de viales en solución, concentrados y liofilizados completos o fracciones de dosis sencillas a partir de inyectables en solución con concentración conocida. - Proceso de elaboración unitaria que dura < 10 minutos	A

2.- Vía de administración	RIESGO
- Vía intratecal.	D
- Intraocular (intravítrea, intracameral), IV central, epidural.	C
-Intravenosa periférica,intramuscular, subcutánea, intradérmica, intrapleural, intralesional,intraperitoneal, intraarticular, inhalada, nebulizada.	B
- oftálmica tópica, ótica tópica, intravesical, oral, rectal, tópica.	A

3.-Riesgo del medicamento	RIESGO
- Medicamentos con potencial mortalidad en casos de sobredosis, - Medicamentos vesicantes, irritantes, corrosivos, con potencial mutagénico, carcinogénico o infeccioso.	C
- Medicamentos de estrecho margen terapéutico. - Medicamentos con alta incidencia de RAMs relacionadas con la administración. - medicamentos de ensayo clínico o de especial control (opiáceos).	B
-Sustancias con actividad farmacológica pero sin potencial tóxico, amplio margen terapéutico y baja incidencia de efectos adversos relacionados con la indicación y la vía de administración del preparado.	A

4.- Numero de preparaciones elaboradas de forma continuada	RIESGO
- Lotes o series de > 25 unidades	C
- Lotes o series de 3-25 unidades	B
- Preparación individualizada 1 – 2 unidades	A

5.- En función de la distribución a otros centros de atención sanitaria.	RIESGO
- Preparación exclusiva a otros centros sanitarios	C
- Preparación tanto para otros centros sanitarios como uso propio	B
- Preparación para uso exclusivo en el centro sanitario que lo elabora.	A

6.- Vulnerabilidad del preparado a la contaminación microbiológica.	RIESGO
- Transferencia de productos mediante sistemas abiertos (contenido expuesto al medio ambiente). - Elaboración a partir de productos no estériles, contenedores o sistemas de transferencia no estériles y que requieren esterilización al final de la mezcla.	D
- Sustancias de alto riesgo de contaminación microbiológica que se administran en infusiones > 8h. - Preparación de colirios SIN conservantes en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera sistema de transferencia abierto)	C
- Sustancias de alto riesgo de contaminación para administrar en <8 horas. - Preparados con duración de la administración muy prolongada >24 horas (bombas controladas por el paciente, infusores elastoméricos) - Preparación de colirios CON conservantes en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera sistema de transferencia abierto)	B
-Transferencia simple del medicamento en sistemas cerrados (viales con elastómeros sellados, ampollas de vidrio y plástico de un solo uso, sueros con punto de adición cerrado). - Preparados de bajo riesgo de contaminación para ser administrados de inmediato <1 hora desde la preparación. - Preparados con duración de la perfusión < 24 h.	A

ELEGIR LA OPCIÓN DE MAYOR RIESGO QUE REPRESENTE AL MEDICAMENTO A ELABORAR, EN CADA UNA DE LAS 6 TABLAS DE RIESGO POTENCIAL.

1ª tabla	2ª tabla	3ª tabla	4ª tabla	5ª tabla	6ª tabla

NIVEL DE RIESGO ALTO:
a) CUALQUIER COMBINACIÓN CON ≥ 1 OPCIÓN "D"

NIVEL DE RIESGO MEDIO:
a) CUALQUIER COMBINACIÓN CON ≥ 3 OPCIONES "B" y NO CONTENGA NINGUNA OPCIÓN "D"
b) CUALQUIER COMBINACIÓN QUE CONTENGA ≥1 OPCIÓN "C".

NIVEL DE RIESGO BAJO:
a) CUALQUIER COMBINACIÓN CON < 3 OPCIONES "B" Y NO CONTENGA NINGUNA OPCIÓN "C" ó "D"

NIVEL DE RIESGO del PREPARADO	CONDICIONES DE LA PREPARACIÓN	RECOMENDACIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN
- RIESGO BAJO	Sin Control ambiental (Centros Salud, Planta hosplt, SAMUR, UCI)	- Tiempo máximo de Conservación hasta su administración: 1 hora a temperatura ambiente 1 hora en frigorífico (2°C - 8°C) NO Congelar
	En Cabina de Flujo Laminar sin entorno controlado.	- Tiempo máximo de Conservación hasta su administración: 12 h. a temperatura ambiente 24 horas en frigorífico (2°C - 8°C) 7 días en Congelador (≤ -20°C)
	CFL en Entorno controlado (SALA BLANCA)	- Tiempo máximo de Conservación hasta su administración: 48 h. a temperatura ambiente 14 días en frigorífico (2°C - 8°C) 45 días en Congelador (≤ -20°C) 90 días Liofilizado
- RIESGO MEDIO	Serv. Farmacia. (Unidad Elaboración Medicamentos) CFL en Entorno controlado (SALA BLANCA)	- Tiempo máximo de Conservación hasta su administración: 30 horas a temperatura ambiente 9 días en frigorífico (2°C - 8°C) 45 días Congelado (≤ -20°C) 90 días Liofilizado - Preparar sin control ambiental SOLO para administración inmediata si existe riesgo vital para el paciente. (SAMUR, UCIs, etc)
- RIESGO ALTO	Serv. Farmacia. (Unidad Elaboración Medicamentos: CFL en Entorno controlado (SALA BLANCA)	- Tiempo máximo de Conservación hasta su administración: 24 horas a temperatura ambiente 3 días en frigorífico (2°C - 8°C) 45 días Congelado (≤ -20°C) 90 días Liofilizado - Preparar sin control ambiental SOLO para administración inmediata si existe riesgo vital para el paciente. (SAMUR, UCIs, etc)

Elaboración de medicamentos:
2.-Análisis del riesgo asociado a las preparaciones.

MATRIZ DE RIESGO PARA PREPARADOS ESTÉRILES

Nombre Preparado + Rango Dosis_____
Medicamento/s_____ **Diluyente/s** _____
Volumen _____ **ml; Vía de administración**_____; **Nº unidades preparadas**_____
Tiempo de administración _____ **Dispositivo especial para su admón** _____
Farmacéutico Responsable:_____ **Centro:**_____ **Fecha:**____/____/____

1.- complejidad del proceso de elaboración mediante sistemas cerrados de transferencia.	RIESGO
- Mezclas de > 3 medicamentos diferentes. - Preparados que requieran> 3 pinchazos en el contenedor final. - Mezclas que requieran de filtraciones u otros dispositivos especiales durante su preparación o administración. - Mezclas de medicamentos que requieren en su preparación cálculos complejos para conocer la dosis y concentración en el envase con conversión de unidades (mg-mmol, mg-%). -Mezclas individualizadas que requieren cálculos complejos para determinar la dosis en el paciente mg/m², dosis/kg, AUC, mcg/Kg/h - Medicamentos formación espuma, riesgo de inestabilidad fisicoquímica (luz, O_2). Riesgo de precipitado, Turbidez, Degradación pH dependiente, solubilización dificultosa o lenta, coloraciones, separación de fases. - Reconstitución-dilución unitaria dificultosa dura >20 minutos.	C
- Mezclas de 3 medicamentos diferentes. - Preparados que requieren 3 pinchazos por contenedor final. - Mezclas a partir de medicamentos liofilizados y concentrados que requieren cálculos matemáticos para conocer la concentración tras reconstitución y volumen a dosificar del vial o la ampolla (fracciones de dosis en liofilizados y concentrados). - Preparados sensibles a la luz o temperatura. - Proceso de reconstitución-dilución unitaria dura 10-20 minutos.	B
- Mezclas de máximo 2 medicamentos diferentes. - Mezclas con un máximo de 2 pinchazos en el contenedor final. - Mezclas que no requieren cálculos para su preparación. Reconstitución y dilución de viales en solución, concentrados y liofilizados completos o fracciones de dosis sencillas a partir de inyectables en solución con concentración conocida. - Proceso de elaboración unitaria que dura < 10 minutos	A

2.- Vía de administración	RIESGO
- Vía intratecal.	D
- Intraocular (intravítrea, intracameral), IV central, epidural.	C
-Intravenosa periférica,intramuscular, subcutánea, intradérmica, intrapleural, intralesional,intraperitoneal, intraarticular, inhalada, nebulizada.	B
- oftálmica tópica, ótica tópica, intravesical, oral, rectal, tópica.	A

3.-Riesgo del medicamento	RIESGO
- Medicamentos con potencial mortalidad en casos de sobredosis, - Medicamentos vesicantes, irritantes, corrosivos, con potencial mutagénico, carcinogénico o infeccioso.	C
- Medicamentos de estrecho margen terapéutico. - Medicamentos con alta incidencia de RAMs relacionadas con la administración. - medicamentos de ensayo clínico o de especial control (opiáceos).	B
-Sustancias con actividad farmacológica pero sin potencial tóxico, amplio margen terapéutico y baja incidencia de efectos adversos relacionados con la indicación y la vía de administración del preparado.	A

4.- Numero de preparaciones elaboradas de forma continuada	RIESGO
- Lotes o series de > 25 unidades	C
- Lotes o series de 3-25 unidades	B
- Preparación individualizada1 – 2 unidades	A

5.- En función de la distribución a otros centros de atención sanitaria.	RIESGO
- Preparación exclusiva a otros centros sanitarios	C
- Preparación tanto para otros centros sanitarios como uso propio	B
- Preparación para uso exclusivo en el centro sanitario que lo elabora.	A

6.- Vulnerabilidad del preparado a la contaminación microbiológica.	RIESGO
- Transferencia de productos mediante sistemas abiertos (contenido expuesto al medio ambiente). - Elaboración a partir de productos no estériles, contenedores o sistemas de transferencia no estériles y que requieren esterilización al final de la mezcla.	D
- Sustancias de alto riesgo de contaminación microbiológica que se administran en infusiones > 8h. - Preparación de colirios SIN conservantes en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera sistema de transferencia abierto)	C
- Sustancias de alto riesgo de contaminación para administrar en <8 horas. - Preparados con duración de la administración muy prolongada >24 horas (bombas controladas por el paciente, infusores elastómericos) - Preparación de colirios CON conservantes en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera sistema de transferencia abierto)	B
-Transferencia simple del medicamento en sistemas cerrados (viales con elastómeros sellados, ampollas de vidrio y plástico de un solo uso, sueros con punto de adición cerrado). - Preparados de bajo riesgo de contaminación para ser administrados de inmediato <1 hora desde la preparación. - Preparados con duración de la perfusión < 24 h.	A

ELEGIR LA OPCIÓN DE MAYOR RIESGO QUE REPRESENTE AL MEDICAMENTO A ELABORAR, EN CADA UNA DE LAS 6 TABLAS DE RIESGO POTENCIAL.

1ª tabla	2ª tabla	3ª tabla	4ª tabla	5ª tabla	6ª tabla

NIVEL DE RIESGO ALTO:
a) **CUALQUIER COMBINACIÓN CON ≥ 1 OPCIÓN "D"**
NIVEL DE RIESGO MEDIO:
a) **CUALQUIER COMBINACIÓN CON ≥ 3 OPCIONES "B" y NO CONTENGA NINGUNA OPCIÓN "D"**
b) **CUALQUIER COMBINACIÓN QUE CONTENGA ≥1 OPCIÓN "C".**
NIVEL DE RIESGO BAJO:
a) **CUALQUIER COMBINACIÓN CON < 3 OPCIONES "B" Y NO CONTENGA NINGUNA OPCIÓN "C" ó "D"**

NIVEL DE RIESGO del PREPARADO	CONDICIONES DE LA PREPARACIÓN	RECOMENDACIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN
· RIESGO BAJO	Sin Control ambiental (Centros Salud, Planta hosplt, SAMUR, UCI)	- Tiempo máximo de Conservación hasta su administración: 1 hora a temperatura ambiente 1 hora en frigorífico (2°C - 8°C) NO Congelar
	En Cabina de Flujo Laminar sin entorno controlado.	- Tiempo máximo de Conservación hasta su administración: 12 h. a temperatura ambiente 24 horas en frigorífico (2°C - 8°C) 7 días en Congelador (≤ -20°C)
	CFL en Entorno controlado (SALA BLANCA)	- Tiempo máximo de Conservación hasta su administración: 48 h. a temperatura ambiente 14 días en frigorífico (2°C - 8°C) 45 días en Congelador (≤ -20°C) 90 días Liofilizado
· RIESGO MEDIO	Serv. Farmacia. (Unidad Elaboración Medicamentos) CFL en Entorno controlado (SALA BLANCA)	- Tiempo máximo de Conservación hasta su administración 30 horas a temperatura ambiente 9 días en frigorífico (2°C - 8°C) 45 días Congelado (≤ -20°C) 90 días Liofilizado - Preparar sin control ambiental SOLO para administración inmediata si existe riesgo vital para el paciente. (SAMUR, UCIs, etc)
· RIESGO ALTO	Serv. Farmacia. (Unidad Elaboración Medicamentos: CFL en Entorno controlado (SALA BLANCA)	- Tiempo máximo de Conservación hasta su administración: 24 horas a temperatura ambiente 3 días en frigorífico (2°C - 8°C) 45 días Congelado (≤ -20°C) 90 días Liofilizado - Preparar sin control ambiental SOLO para administración inmediata si existe riesgo vital para el paciente. (SAMUR, UCIs, etc)

Elaboración de medicamentos:
2.-Análisis del riesgo asociado a las preparaciones.

4.- Numero de preparaciones elaboradas de forma continuada	RIESGO
- Lotes o series de > 50 unidades	C
- Lotes o series de 10 - 50 unidades	B
- Preparación individualizada 1 – 10 unidades	A

5.- En función de la distribución a otros centros de atención sanitaria.	RIESGO
- Preparación exclusiva a otros centros sanitarios	C
- Preparación tanto para otros centros sanitarios como uso propio	B
- Preparación para uso exclusivo en el centro sanitario que lo elabora.	A

ELEGIR LA OPCIÓN DE MAYOR RIESGO QUE REPRESENTE AL MEDICAMENTO ELABORADO EN CADA UNA DE LAS 6 TABLAS DE RIESGO POTENCIAL.

1ª tabla	2ª tabla	3ª tabla	4ª tabla	5ª tabla	6ª tabla

NIVEL DE RIESGO ALTO: (REQUIREN DOBLE CHEQUEO)
a) SI INCLUYE ALGUNA OPCIÓN "D"

NIVEL DE RIESGO MEDIO:
a) CUALQUIER COMBINACIÓN CON ≥ 3 OPCIONES "B" ó
b) CUALQUIER COMBINACIÓN QUE CONTENGA ≥1 OPCIÓN "C".

NIVEL DE RIESGO BAJO:
a) CUALQUIER COMBINACIÓN CON < 3 OPCIONES "B" Y NO CONTENGA NINGUNA OPCIÓN "C" ó "D"

NIVEL DE RIESGO del PREPARADO	PREPARAR EN:	RECOMENDACIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN
- RIESGO BAJO	Centros Salud, Planta hospit, SAMUR, UCI	- Se administran antes de 1 hora si han sido preparados sin control ambiental. - Tiempo máximo de Conservación hasta su administración: 1 hora a tª amb. 1 hora en frigorífico NO Congelar
	En Cabina de Flujo Laminar	- Puede retrasarse el inicio de la administración según conservación hasta: - Tiempo máximo de Conservación hasta su administración: 12 h. a tª amb. 24 horas en frigorífico 7 días en Congelador
	CFL en Entorno controlado (SALA BLANCA)	- Tiempo máximo de Conservación hasta su administración: 48 h. a temperatura ambiente 14 dias en frigorífico 45 dias en Congelador 90 dias Liofilizado
- RIESGO MEDIO	Serv. Farmacia Unidad Elaboración Medicamentos CFL en Entorno controlado (SALA BLANCA)	- Tiempo máximo de Conservación: 30 horas a temperatura ambiente 9 días en frigorífico 45 días Congelado 90 días Liofilizado - Preparar sin control ambiental SOLO para administración inmediata si riesgo vital para el paciente. (SAMUR, UCIs, etc)
- RIESGO ALTO Requieren Doble Chequeo	Serv. Farmacia Unidad Elaboración Medicamentos CFL en Entorno controlado (SALA BLANCA)	- Tiempo máximo de Conservación: 24 horas a temperatura ambiente 3 días en frigorífico 45 días Congelado 90 días Liofilizado - Preparar sin control ambiental SOLO para administración inmediata si riesgo vital para el paciente. (SAMUR, UCIs, etc)

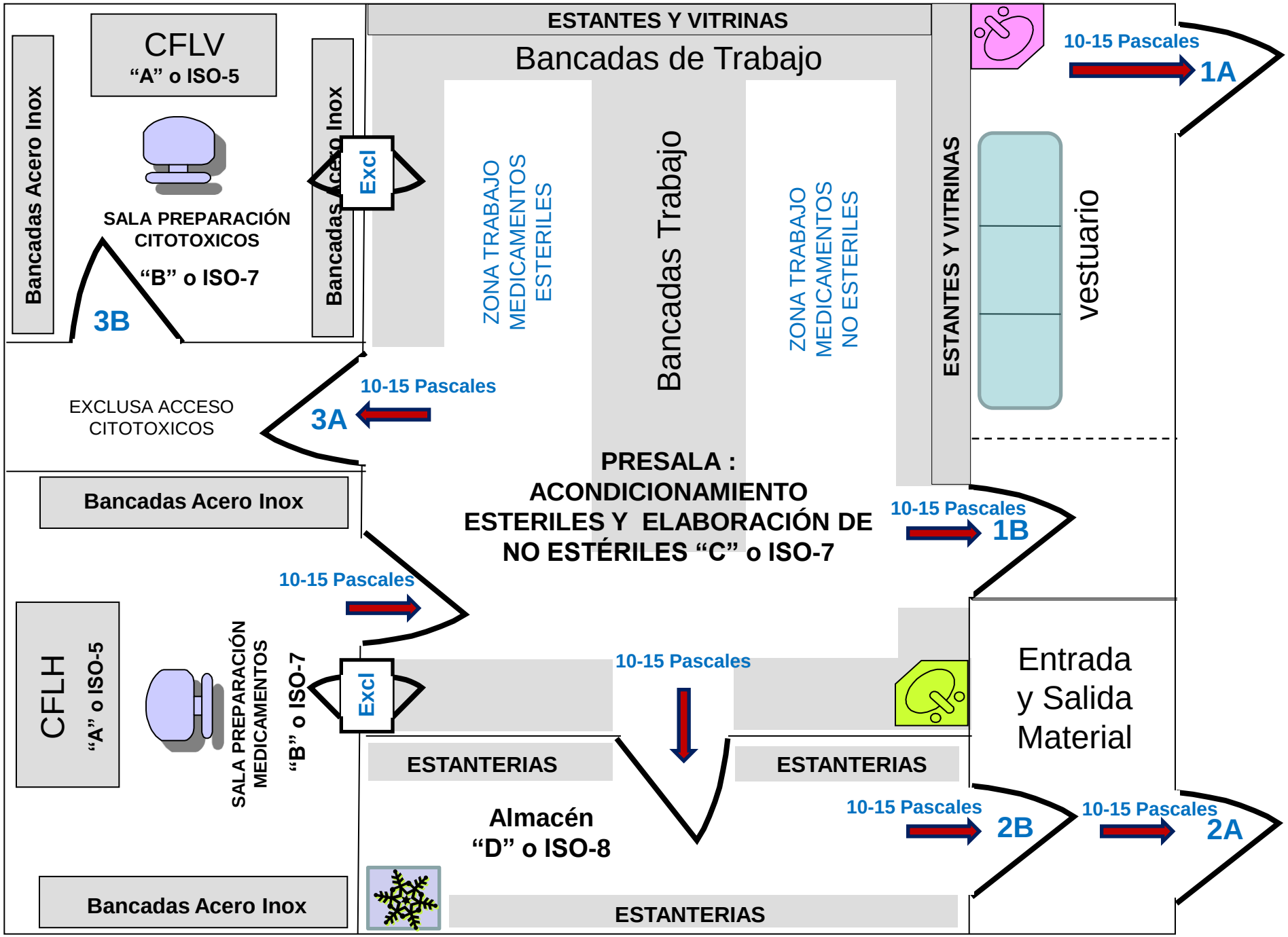
Elaboración de medicamentos:
3.-La formación de los manipuladores.

- ***El personal manipulador deberá disponer de los conocimientos adecuados para la correcta realización de su trabajo.***
- ***Esta formación deberá estar documentada y reevaluada periódicamente***
  - ***Esta guía establece que un farmacéutico será el responsable de esta función.***
  - ***La guía recoge los conocimientos que deben tener:***
    - ***Farmacéutico Responsable. (Registros, matriz, validaciones, clasific. Salas, etc)***
    - ***Personal manipulador (para niveles de riesgo medio y alto) Servicio de Farmacia. (aparatos, conocimientos (conversión uni. Medida, vel admon. Vias admon, estabilidad de medicamentos, etc)***
    - ***Personal manipulador (para niveles de riesgo bajo) Personal de Enfermería en Plantas. (tecnicas manipulación aseptica, limpieza manos, etc)***
    - ***Personal de limpieza***
  - ***La guía recoge las destrezas manuales que deben superar los manipuladores en función del riesgo de las preparaciones.***
  - ***La guía "recoge (remite a USP 797)" la periodicidad con que debe reevaluarse la destreza práctica y conocimientos del personal.***

Elaboración de medicamentos:

4.-Las condiciones de la preparación, conservación y caducidad de preparados.

- ***ARMONIZAR Y RENTABILIZAR EL ESPACIO DISPONIBLE E INSTALACIONES PARA AMBAS ACTIVIDADES. (FORMULAS MAGISTRALES Y PREPARADOS DE MEDICAMENTOS)***
- ***COMPARTIR Y RENTABILIZAR EL PERSONAL .***
- ***COMPARTIR SISTEMAS DE INFORMACIÓN, FLUJOS DE TRABAJO, REGISTROS, MATERIAS PRIMAS, EQUIPAMIENTO, ETC.***
    - **INTEGRAR FARMACOTECNIA Y MEZCLAS INTRAVENOSAS.**


CFLV
"A" o ISO-5
Bancadas Acero Inox
Bancadas Acero Inox
SALA PREPARACIÓN
CITOTOXICOS
"B" o ISO-7
3B
Excl
ESTANTES Y VITRINAS
Bancadas de Trabajo
ZONA TRABAJO
MEDICAMENTOS
ESTERILES
Bancadas Trabajo
ZONA TRABAJO
MEDICAMENTOS
NO ESTERILES
ESTANTES Y VITRINAS
vestuario
10-15 Pascales
1A
EXCLUSA ACCESO
CITOTOXICOS
10-15 Pascales
3A
PRESALA :
ACONDICIONAMIENTO
ESTERILES Y ELABORACIÓN DE
NO ESTÉRILES "C" o ISO-7
Bancadas Acero Inox
10-15 Pascales
1B
10-15 Pascales
CFLH
"A" o ISO-5
SALA PREPARACIÓN
MEDICAMENTOS
"B" o ISO-7
Excl
10-15 Pascales
Entrada
y Salida
Material
ESTANTERIAS
ESTANTERIAS
Almacén
"D" o ISO-8
10-15 Pascales
2B
10-15 Pascales
2A
Bancadas Acero Inox
ESTANTERIAS

Elaboración de medicamentos:

4.-Las condiciones de la preparación, conservación y caducidad de preparados.

ANEXO 1 DE LAS PIC/S y GUIA NCF (EN/ISO 14644)

- Temperatura controlada (< 25ºC)
- Sobre-Presión controlada entre zonas diferente grado (>10 pascales)
- Humedad relativa controlada (40 – 60%)

	EN REPOSO		EN FUNCIONAMIENTO	
GRADO	Número máximo permitido de partículas /m³ igual o superior a			
	0,5 μm	5 μm	0,5 μm	5 μm
A	3.500	1	3.500	1
B	3.500	1	350.000	2.000
C	350.000	2.000	3.500.000	20.000
D	3.500.000	20.000	SIN DEFINIR	SIN DEFINIR

	LÍMITES RECOMENDADOS PARA DETERMINACIÓN MICROBIANA			
GRADO	Muestra de aire ufc/m³	Placas de sedimentación 90mm (ufc 4horas)	Placas de contacto diámetro 55mm ufc/placa	Impresión de guantes 5 dedos ufc/ guante
A	< 1	< 1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	---
D	200	100	50	---

Elaboración de medicamentos:
5.-Los controles de calidad.

FISICO - QUIMICOS			
AIRE	**DIARIA**	**TRIMESTRAL**	**ANUAL**
- Partículas, diferencia presión filtros, test humo (Validación)		PARTICULAS	Zonas (A/B/C)
- humedad	Sala blanca		
- temperatura	Sala blanca		
- diferencial presión entre zonas	Si		
AGUA			
- conductividad / resistividad	Si		
- contenido materia orgánica (TOC)	Si		
PRODUCTO TERMINADO			
- Examen visual ○ Integridad contenedor ○ Cambios de coloración ○ Aparición de turbidez ○ Precipitados o cuerpos extraños ○ Separación de fases (emulsión)	SI (todos productos)		

Elaboración de medicamentos:
5.-Los controles de calidad.

TIPO CONTROL / NOMBRE	PERIODICIDAD DEL CONTROL SALAS BLANCAS				
	DIARIA	SEMANAL	MENSUAL	SEMESTRAL	ANUAL
MICROBIOLOGICOS					
AIRE					
- Aerobios	Zonas (A)	Zonas (B/C) (29 €/sala 60m^2)			
- Hongos y levaduras			Zonas (A/B/C/D) (27 €/sala 60m^2)		
AGUA					
- Aerobios viables			Si (5€/mes)		
SUPERFICIES					
- Zonas críticas (cabinas)	Si (1,22 € /placa)				
- Superficies			Si (1,22 € /placa)		
- Suelos			Si (1,22 € /placa)		
OPERARIOS					
- Dedos de guantes		Si (1,22 € /placa)			
- Ropa de trabajo		Si (1,22 € /placa)			
PRODUCTOS TERMINADOS					
- Pruebas de Esterilidad sobre productos caducados o no utilizados por devolución			≥ 5 unidades Evitar citostaticos Y antibioticos (12,5 €/ mes)		
VALIDACIÓN DE TECNICAS ASEPTICAS					
- Manipuladores productos de bajo riesgo (UNIDADES CLINICAS)					Si (5€/año /operario)
- Manipuladores productos medio y alto riesgo (SERVICIO FARMACIA)				Si (23€/semestre / operario)	

JUNTA DE ANDALUCIA
CONSEJERÍA DE SALUD

Asociación de Formulistas de Andalucía

Eficiencia y Formulación Magistral en Farmacia Hospitalaria

Javier González Bueno

UGC Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío

10 de abril 2014

Índice

Aspectos generales

Nuevos aspectos legales

HOSPITALES UNIVERSITARIOS
Virgen del Rocío

Entorno local

Impacto económico

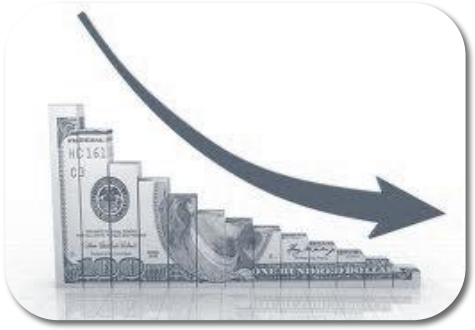
Índice

Aspectos generales

Nuevos aspectos legales

HOSPITALES UNIVERSITARIOS
Virgen del Rocío

Entorno local



Impacto económico

Aspectos generales

R.D. 175/2001, de 23 de febrero

Fórmula magistral: "Medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por el farmacéutico, o bajo su dirección para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de las sustancias medicinales que incluye..."

...define cuales son las ***condiciones*** en las que debemos trabajar ***para garantizar la elaboración de fórmulas magistrales de calidad.***

Aspectos generales

Adaptación forma farmacéutica a condición clínica

Dosificación individualizada

Formulación de principios activos con formulación comercial no accesible

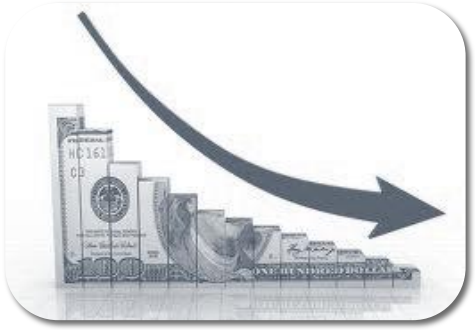
Índice

Aspectos generales

Nuevos aspectos legales

HOSPITALES UNIVERSITARIOS
Virgen del Rocío

Entorno local



Impacto económico

Legislación

Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril de medidas urgentes para garantizar la **sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud** y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones

COUNCIL OF EUROPE CONSEIL DE L'EUROPE

Artículo 7. *Manipulación y adecuación de preparaciones de medicamentos.*

1. Con el fin de mejorar la eficacia en el uso de los medicamentos en el ámbito hospitalario, las comunidades autónomas podrán acreditar a los servicios de farmacia hospitalaria de su territorio para que en los mismos se puedan llevar a cabo operaciones de fraccionamiento, personalización de dosis y otras operaciones de remanipulación y transformación de medicamentos.

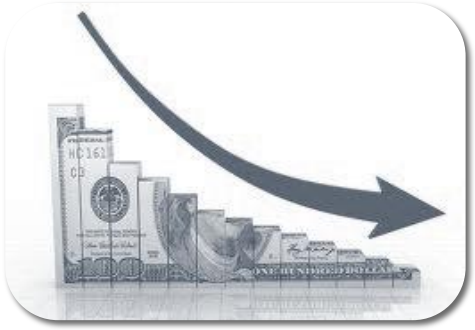
Índice

Aspectos generales

Nuevos aspectos legales

HOSPITALES UNIVERSITARIOS
Virgen del Rocío

Entorno local



Impacto económico

Hospital Universitario Virgen del Rocío

- 1.700 camas hospitalización
- 8.000 profesionales
- Presupuesto anual >500M €
  (70M € Farmacia)

Servicio de Farmacia.

Área de Farmacotecnia

Índice

Aspectos generales

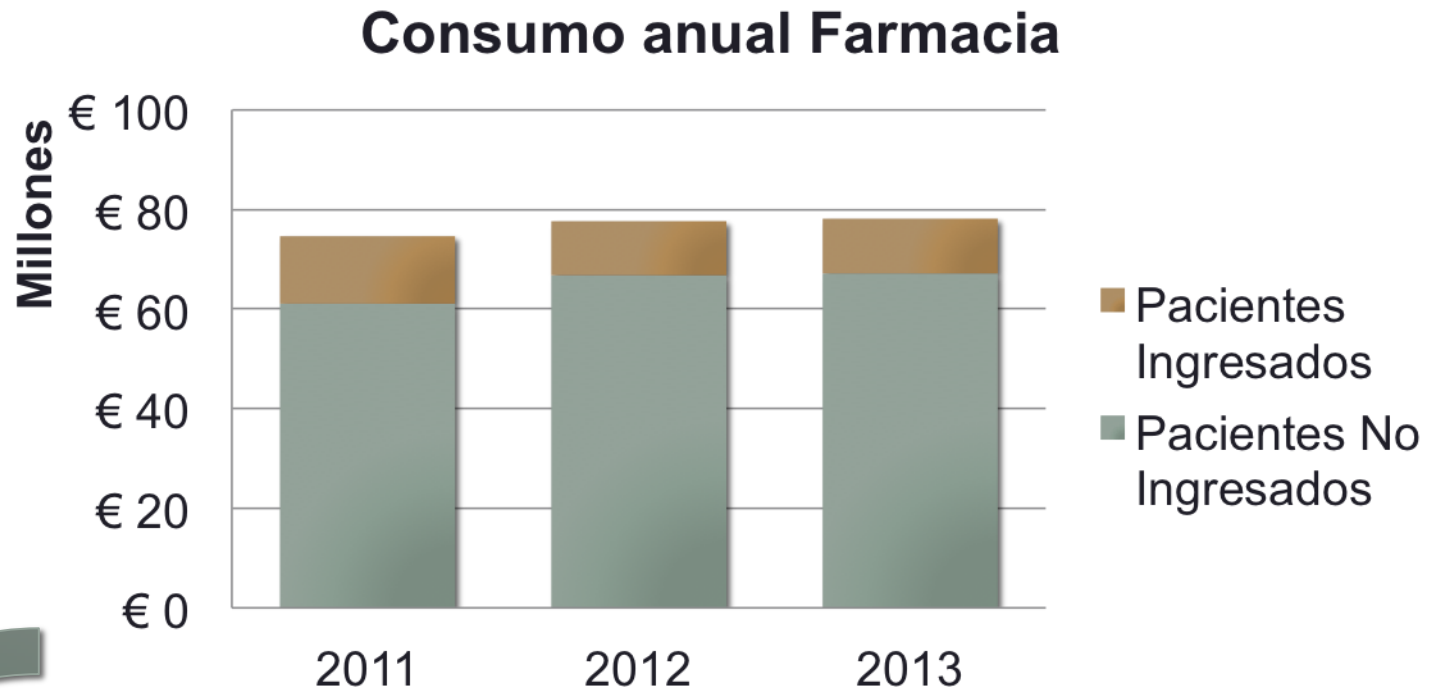
Nuevos aspectos legales

HOSPITALES UNIVERSITARIOS
Virgen del Rocío

Entorno local

Impacto económico

Impacto Económico



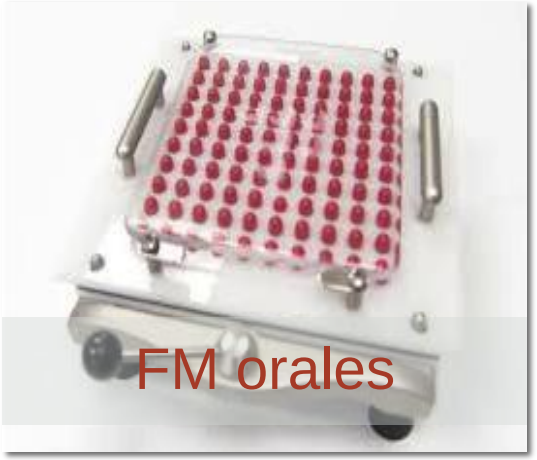
Impacto anual de la implantación de medidas de eficiencia basadas en la FM

5M €

Impacto Económico

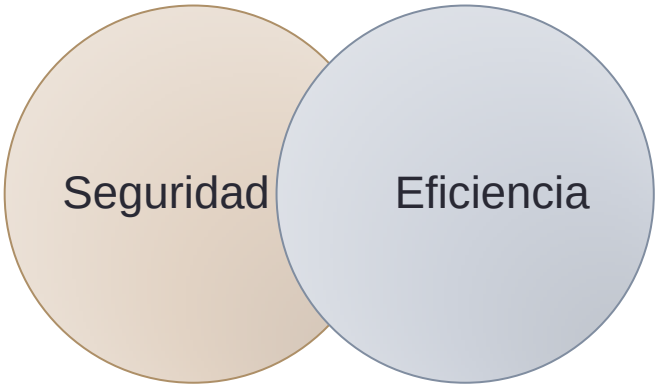
FM iv

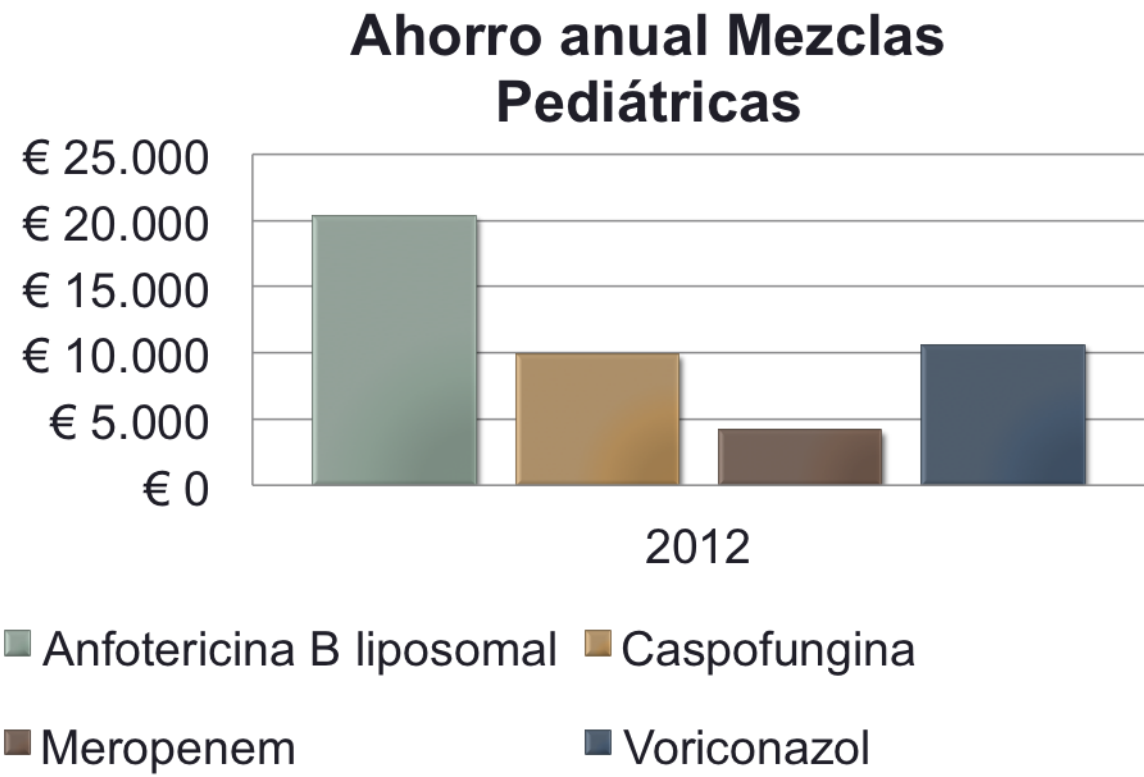
Otras FM estériles



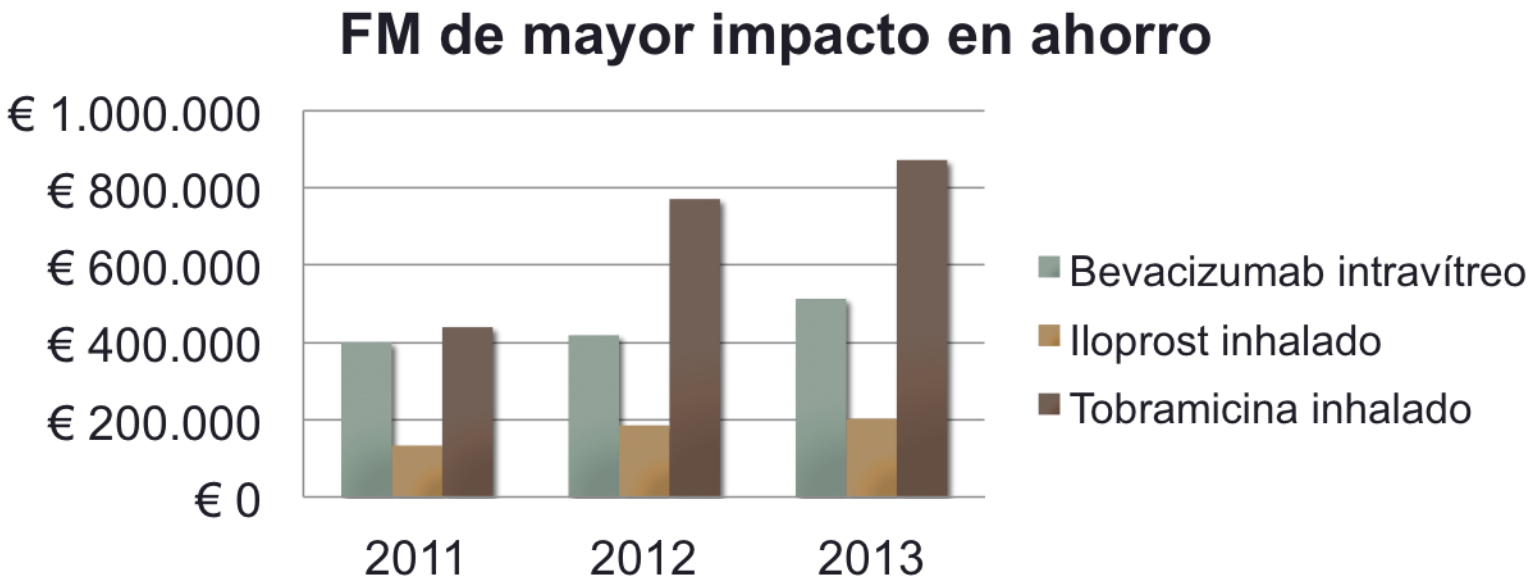
FM orales

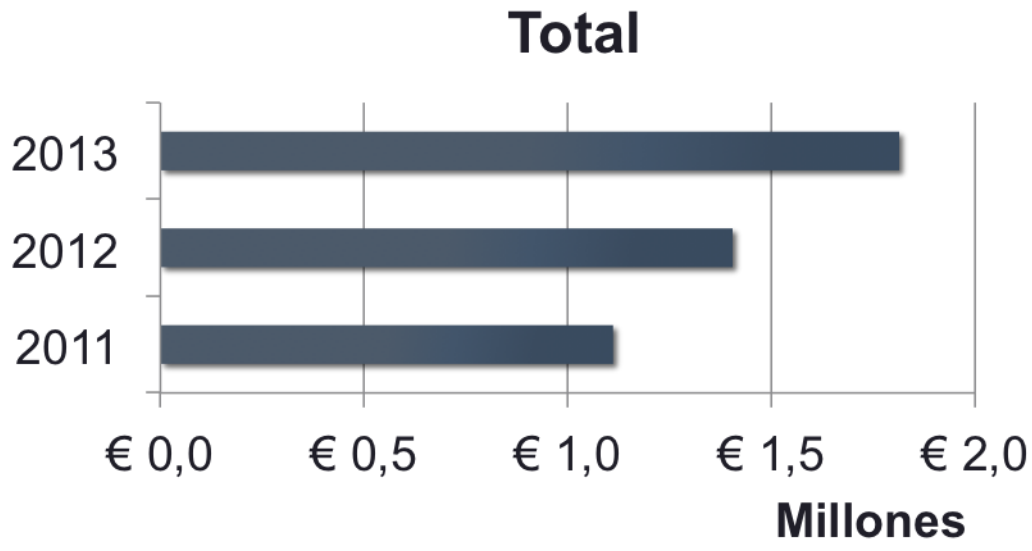
Impacto Económico: FM iv





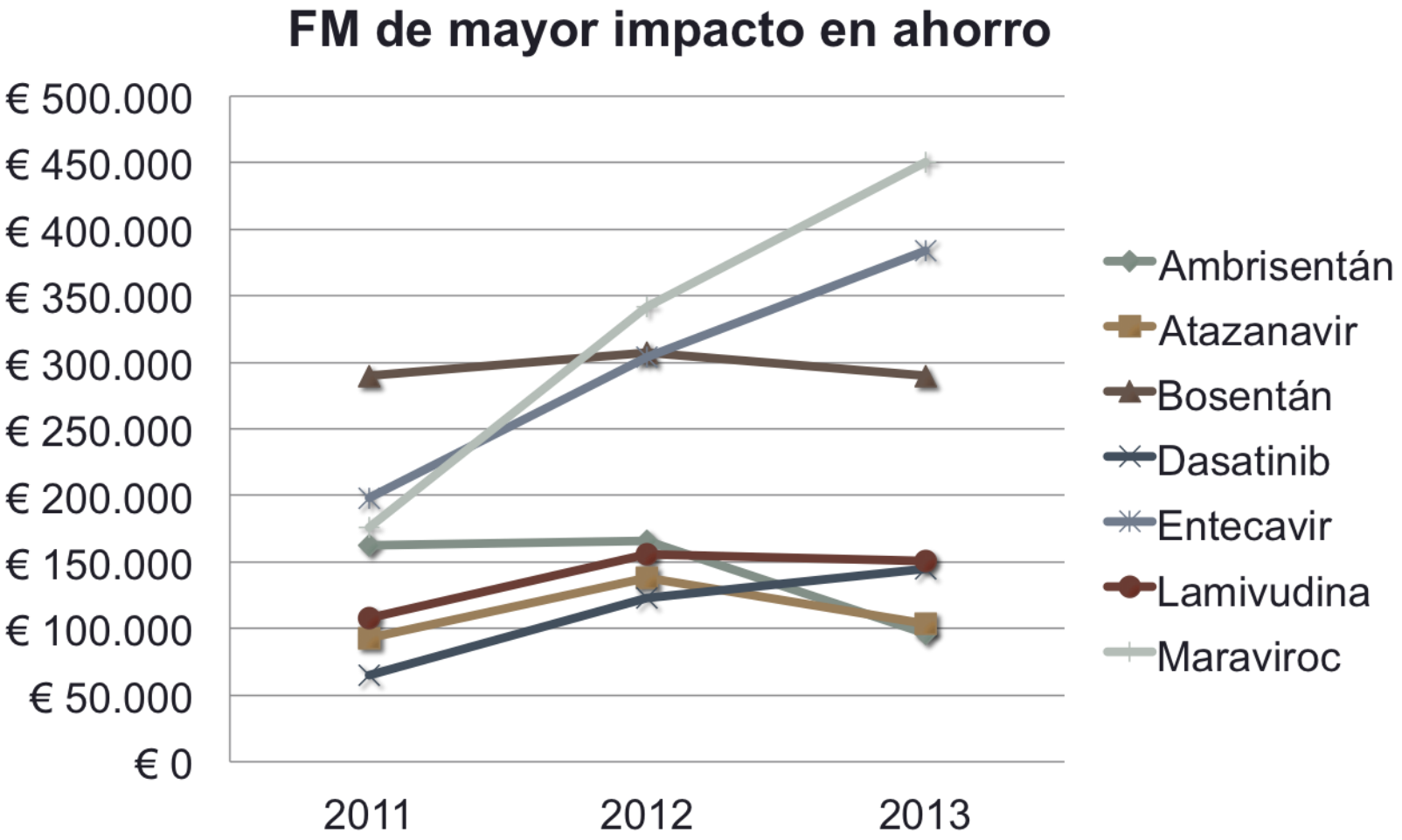
Impacto Económico: Otras FM estériles





Impacto económico: FM orales

La redosificación de formas farmacéuticas orales sólidas representa la operación de mayor impacto en términos de eficiencia



Medicamentos huérfanos

Orphan drug pricing may warrant a competition law investigation

EU legislation offers an exclusive marketing period as an incentive for companies to develop drugs for rare diseases. But pricing for orphan drugs hinders access and may warrant a competition law investigation, say **Jonathan C P Roos**, **Hanna I Hyry**, and **Timothy M Cox**

EDITORIALS

The problem of orphan drugs

Incentives to make orphan drugs should be proportionate to their benefits

"...in the interest of all patients, the GMC should allow doctors to prescribe a drug that meets the individual patient´s needs but is not licensed for the specific indication, even if a licensed medicine exist for the same indication."

BMJ | 20 NOVEMBER 2010 | VOLUME 341

Medicamentos huérfanos

Medicamento	Coste FM	PVL (2010)
Acetazo de Zinc 50mg (250 uds)	2.5 €	340 €
Betaína anhidra 180g	7 €	450 €
Sildenafilo 20mg (90 uds)	12 €	492 €
Talidomida 50mg (28uds)	1.7 €	338 €
Busulfan 60mg iv	0.5 €	263 €

Impacto anual de la implantación de la FM de medicamentos huérfanos

400.000 €

Reflexión final

¿Es la formulación magistral una herramienta para la provisión de una prestación farmacéutica eficiente?

- ✓ Siempre
- ✗ Nunca
- ✗ Únicamente en el contexto de una crisis económica

javigbueno@gmail.com

Formulación magistral en neuropediatría

Enfermedades mitocondriales

Concha Alvarez del Vayo
FEA Farmacia Hospitalaria
Hospital Infantil Virgen del Rocío
Sevilla, 10 de Abril 2014

Formulación magistral neuropediatría

2013: Hospital Infantil Virgen del Rocío- Sevilla

1. Antiepilépticos:

- ❑ Fenobarbital susp oral
- ❑ Carbamazepina 40 mg/ml susp oral
- ❑ Rufinamida 40 mg/ ml susp oral
- ❑ Zonisamida 10 mg/ml susp

Am J Health-Syst Pharm—Vol 66 Jun 15, 2009

- ❑ Topiramato 6 mg/ ml susp oral
- ❑ Primidona 60 mg/ ml susp oral
- ❑ Diazepam supositorios

Fenitoína 6 mg/ml susp oral: no fórmula magistral:Medicamento extranjero

2.Déficit neurotransmisores:

- Levodopa-carbidopa suspens oral/caps
- 5 hidroxitriptófano susp oral/ caps
- Piridoxal 5 fosfato cápsulas

Formulación magistral neuropediatría

2013: Hospital Infantil Virgen del Rocío- Sevilla

3. Coenzimas y antioxidantes en enfermedades mitocondriales

- Riboflavina cápsulas/suspensión oral
- Coenzima Q10: ubiquinona/ubiquinol
- *Vitamina E suspensión*
- *Vitamina C cápsulas*
- Nicotinamida (vit b3)
- Idebenona
- Piridoxina, tiamina, biotina, menadiona

4. Aminoácidos

Isoleucina/ valina/ glutamina/ Alanina/citrulina capsulas gelatina dura

Subrayados estudios de estabilidad symposium

Formulación magistral neuropediatría

2013: Hospital Infantil Virgen del Rocío- Sevilla

5.Metabolopatías

- Benzoato sódico solución o caps
- Citrulina caps
- Fenilbutirato solución o capsulas
- Betaína anhidra cápsulas

6.Otros:

- Clonidina solución oral
- *Melatonina susp oral / cápsulas*

4 aminopiridina cápsulas

En rojo: fármacos hospitalarios

Formulacion magistral neuropediatría

- En el año 2013 HUVR **más de 25** tipos de formulaciones magistrales específicamente para neuropediatría.
- Solo 3 de los medicamentos tienen la consideración de hospitalarios
- Al alta mayoría antiepilepticos se reajustan dosis adaptando a especialidades farmacéuticas
- En otros muchos casos necesidad absoluta de algunas fórmulas magistrales, sin alternativa (Riboflavina, benzoato sódico..)

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO INTERMEDIO

I. EC DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Hipoglucemias

Enfermedades por depósito de glucógeno (glucogenosis)

Errores congénitos del metabolismo de la galactosa

Errores congénitos del metabolismo de la fructosa

II. EC DE LOS AMINOÁCIDOS

Hiperfenilalaninemia o fenilcetonuria

Tirosinemia

Alcaptonuria

Homocistinurias y defectos en el metabolismo de la cobalamina y del folato

Hiperglicinemia no cetósica

Enfermedad de orina de jarabe de arce

Acidemias metilmalónica (AMM) y propiónica (AP)

Aciduria glutárica tipo I

Alteraciones del catabolismo de leucina y valina

III. EC DE LOS LÍPIDOS

Dislipemias genéticas

Defectos de la biosíntesis del colesterol

Defectos de la biosíntesis de los ácidos biliares

IV. DEFECTOS EN EL METABOLISMO ENERGÉTICO MITOCONDRIAL

Alteraciones de la ß-oxidación y del sistema carnitina

Defectos de síntesis y utilización de cuerpos cetónicos

Enfermedades mitocondriales o en el sistema OXPHOS

V. DEFECTOS DE CICLOS METABÓLICOS ESPECÍFICOS

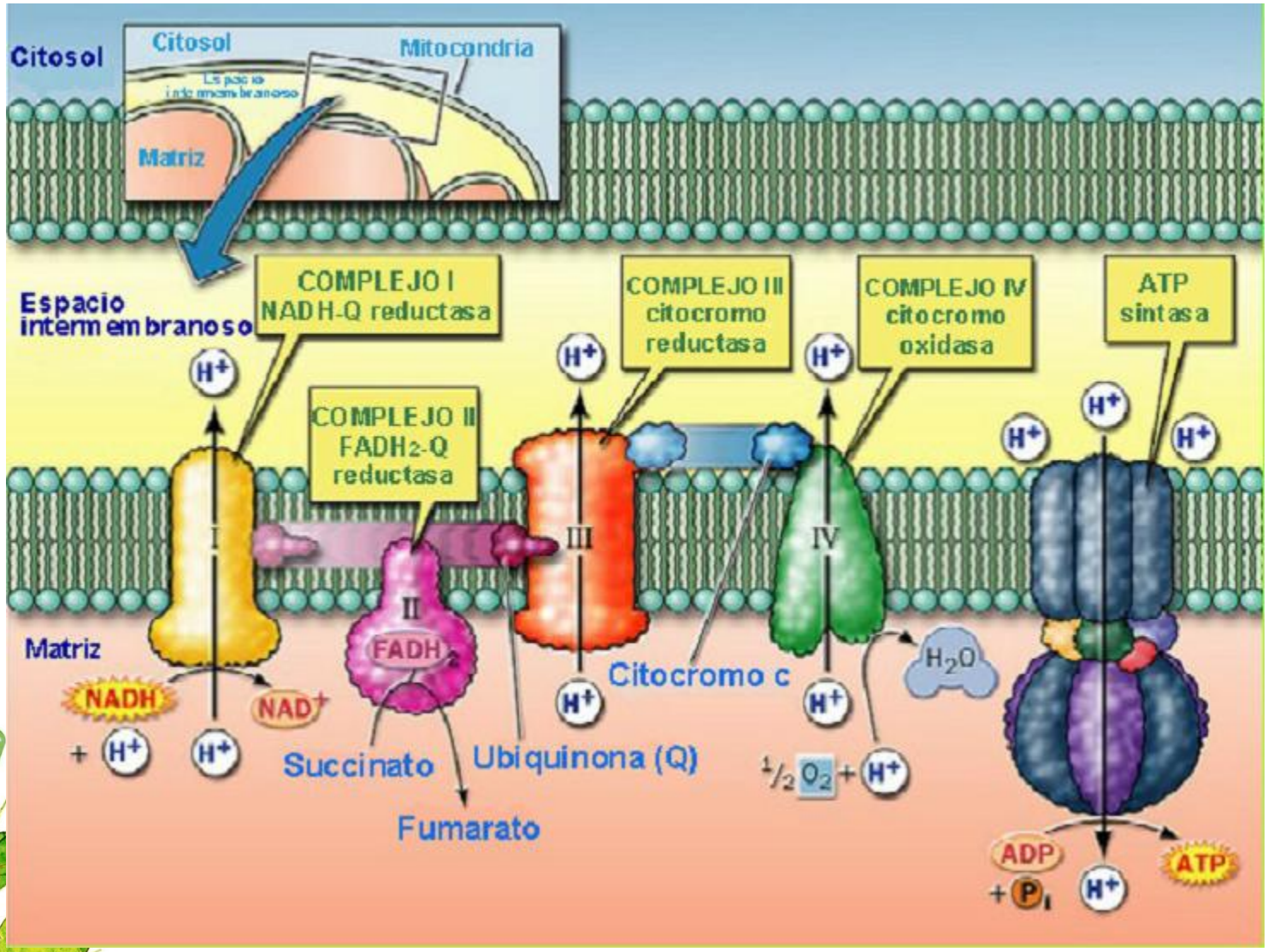
Enfermedades del ciclo de la urea

Trastornos del metabolismo del glutation

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO DE MOLÉCULAS COMPLEJAS

DEFECTOS DE TRANSPORTE

Farmacia Hospitalaria Pediátrica 2012. sefh.es


Citosol
Citosol
Mitocondria
Espacio intermembranoso
Matriz
Espacio intermembranoso
COMPLEJO I
NADH-Q reductasa
COMPLEJO II
FADH2-Q
reductasa
COMPLEJO III
citocromo
reductasa
COMPLEJO IV
citocromo
oxidasa
ATP
sintasa
H+
I
II
III
IV
Matriz
NADH
NAD+
+ H+
FADH2
Succinato
Fumarato
Ubiquinona (Q)
Citocromo c
½ O2 + H+
H2O
ADP
+ Pi
ATP

MECANISMO DE ACCIÓN	FÁRMACO	DOSIS	ADMINISTRACIÓN
Fármacos que modifican la función de la cadena respiratoria	Ubiquinona-10	100-300 mg/día	3 dosis v.o.
	Idebenona	5 mg/kg/día	3 dosis v.o.
	Ácido ascórbico (vitamina C)	1-2 g/día	1 dosis v.o.
	Menadiona (vitamina k3)	~~80-160 mg/kg/día~~	1 dosis v.o.
	Riboflavina	100-300 mg/día	3 dosis v.o.
	Tiamina	300 mg/día	1 dosis v.o.
	Monohidrato de creatinina	0,1-0,15 mg/kg/día	3 dosis v.o.
	Uridina	0,3 g/kg/día	3 dosis v.o.
Fármacos que reducen el acúmulo de metabolitos tóxicos	Carnitina	50-100 mg/kg/día Dosis inicial: 100-150 mg/kg/día	2 dosis v.o. (excepto en crisis agudas: i.v.) 3 dosis i.v.
	Dicloroacetato	Dosis de mantenimiento: 25-50 mg/kg/día	3 dosis v.o.
	Bicarbonato	Dosis en función del pH	v.o. o i.v.
Fármacos que actúan como antioxidantes	Vitamina E o tocoferol	100-200 mg/día	1 dosis v.o.
	Ácido lipoico	200-600 mg/día	3 dosis v.o.
	* Las vitaminas C y k3, la ubiquinona-10 y la idebenona también actúan como antioxidantes.		
Otros	Ácido folínico	15 mg/día	1 dosis v.o.
	Corticoides	Prednisona: 40-60 mg/día Dexametasona 1 mg/kg/día	3 dosis v.o.
	L-arginina	150-300 mg/kg/día	3 dosis v.o. o i.v.

Tabla 8. *Terapia farmacológica de las enfermedades mitocondriales según su mecanismo de acción*

Farmacia Hospitalaria Pediátrica 2012. sefh.es

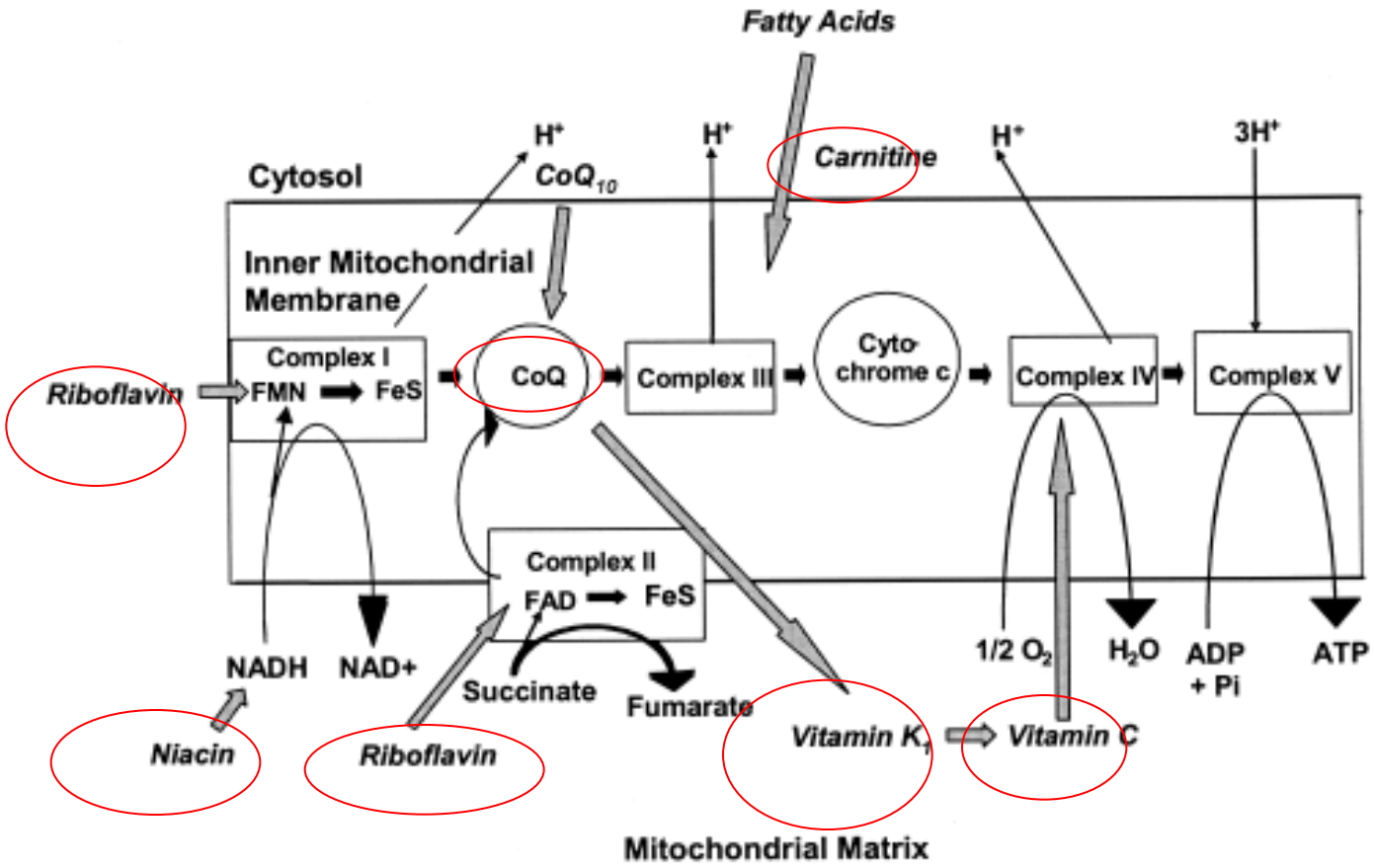


FIG. Mitochondrial Respiratory Chain. Protons (H^+) are pumped from the mitochondrial matrix to the intermembrane space through complexes I, III, and IV. Complex V utilizes the proton gradient as a source of energy to produce ATP. Coenzyme Q_{10} transfers electrons from complexes I and II to complex III. Riboflavin is a precursor of flavin mononucleotide (FMN) and flavin adenine dinucleotide (FAD). The amide form of niacin, (nicotinamide) is a precursor for nicotinamide adenine dinucleotide (NAD). Vitamin K_3 in combination with vitamin C serve as electron acceptors to bypass a deficiency in complex III. Carnitine functions to transfer long chain fatty acids across the mitochondrial membrane.

OPEN ACCESS

Drug treatment of inborn errors of metabolism: a systematic review

Alfadhel M, *et al. Arch Dis Child* 2013;98:454–461. doi:10.1136/archdischild-2012-303131

Alfadhel M, *et al. Arch Dis Child* 2013;98:454–461. doi:10.1136/archdischild-2012-303

Table 3 Continued

	Vitamin/co-factor	Indication(s)	How supplied	Dose	Route	Evidence level
10	Thiamine	Thiamine responsive MSUD, thiamine responsive pyruvate dehydrogenase deficiency and complex I deficiency	50 mg, 100 mg, 250 mg and 500 mg tablet 100 mg/ml injection	Various dosage have been used: 100 mg/day,[106] 10 mg/kg/day[2]; the dose ranges between 10 and 1000 mg/day[5 62 107 108]	PO	4
11	Ubiquinone (coenzyme Q10)	Primary CoQ10 deficiency	50 mg, 100 mg and 200 mg soft gel capsule	The dosage employed is highly variable Adult: 200–600 mg QID, paediatrics: 2–15 mg/kg/day BID[109] Other used: 30 mg/kg/day.[110] As high as 2000 mg/day has been used[111]	PO	4
12	Vitamin C	GS Hawkinsinuria, tyrosinaemia type III and transient tyrosinemia of newborn	100 mg tablet 100 mg/ml drops 1 g effervescent tablet	GS: 100 mg/kg/day[112–114] Others: 200–1000 mg/day	PO	4
13	Vitamin E	GS	100 mg capsule 50 U/ml drops	GS: 10 mg/kg/day[112–114]	PO	4

BH4, tetrahydrobiopterin; BID, twice daily; BRBGD, biotin responsive basal ganglia disease; CBS, cystathionine β synthase deficiency; CSF, cerebrospinal fluid; DHPR, dihydropteridine reductase; GA1, glutaric aciduria; GS, glutathione synthetase deficiency; HPA, hyperphenylalaninemia; IM, intramuscular; IV, intravenous; MAD, multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency; MSUD, maple syrup urine disease; NGT, nasogastric tube; PDE, pyridoxine dependent epilepsy; PH1, primary hyperoxaluria type 1; PKU, phenylketonuria; PO, per os (by mouth); OAT, ornithine aminotransferase deficiency; SCAD, short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency; QID, four times daily.

Evidence-based Medicine (OCEBM),[8] which, in brief, assigns level 1 to randomised controlled trials (RCT), level 2 to cohort studies, level 3 to case–control studies, level 4 to case series and level 5 to expert opinion.[8]

a.:

- ENFERMEDAD DEGENERATIVA (Sospecha origen mitocondrial).
- NEUROPATÍA PERIFÉRICA AXONAL SEVERA.

Tratamiento

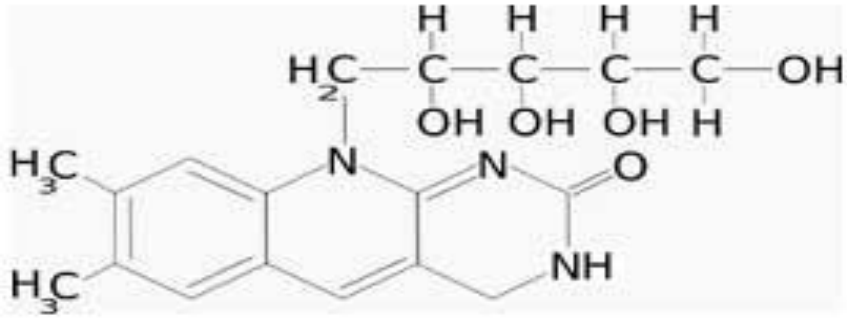
- ALIMENTACIÓN: Ensure Jr 200 ml por 4 tomas a pasar en 1 hora por botón de gastrostomía
- Salbutamol 3 mg + SSF hasta 3 ml nebulizado cada 6 h
- Mucofluid 1/2 amp nebulizada cada 12 horas
- Parche de escopolamina retroauricular / 72 horas
- Budesonida 250 ug nebulizado cada 12 horas
- Riboflavina 50 mg/ 8 h/ PEG
- Ubiquinol 25 mg/ 12 h/PEG
- Vit B6 50 mg/ 12 h/PEG
- Vit E 100 mg/ 24 h/PEG
- Vit C 250 mg/ 24 h/PEG
- Biotina 10 mg/ 12h/PEG
- Isoleucina 100 mg/24 h/PEG
- Carnitina 500 mg/ 8h / PEG
- Omega 3: 1 amp/12 h/PEG
- Zinc 2,5 mg/ 12 horas/ PEG
- Metionina 100 mg/24 h/PEG
- Citrulina 2 gr/ 24 h/ PEG
- Vit B12 100 mcg/24 h PEG
- Nicotinamida 50 mg cada 8 h PEG
- Valina 100 mg cada 24 h PEG
- Omeprazol 20 mg cada 24 horas por PEG

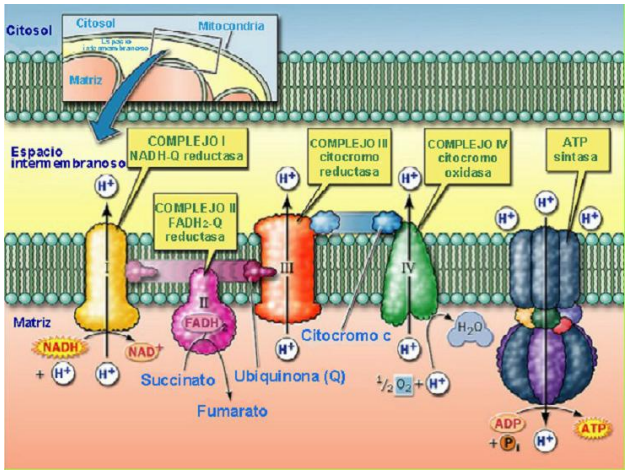
-Casenlax 1/2 sobre diario.

Revisiones

Revisiones según citas que se enviarán por correo.

Riboflavina o vit B2





Vitamina B2
Riboflavina

Precursor de FAD, FMN: coenzimas en las reacciones metabólicas de oxidación-reducción(complejo I y II)

Presente leche, vegetales verdes, legumbres…

Intensifica el amarillo de la orina

Riboflavina o vit B2

7	Riboflavin	GA1, MAD, mitochondrial complex 1 deficiency	25 mg, 50 mg and 100 mg tablet 400 mg capsule	GA1: There is no firm evidence that riboflavin improves the neurological outcome of GA.[12] However, responsiveness to 100–150 mg/day divided into 2–3 doses has been demonstrated in a few patients[96 97] MAD: 100–400 mg/day in 2–3 divided doses[98 99] SCAD: 10 mg/kg/ day, divided into 3 doses with a maximum of 150 mg/day[100] Mitochondrial complex 1 deficiency: 3–20 mg/kg/day divided into 3 doses[6 101]	PO	4

Uso:

Deficits de la beta oxidación de acidos grasos (MAD;SCAD)

Defectos OXPHOS: Deficiencia complejo I: 3-20 mg/k/día

Acidurias glutaricas I y II

Alfadhel M, *et al. Arch Dis Child* 2013;**98**:454–461. doi:10.1136/archdischild-2012-303131

Riboflavina o vit B2

Formulación magistral:

Polvo cristalino amarillo o amarillo anaranjado.

(Presenta polimorfismo).

PM 376,40. $C_{17}H_{20}N_4O_6$

Las disoluciones se alteran con la luz, especialmente si son alcalinas.

Solubilidad: Muy poco soluble en agua, prácticamente insoluble en Alcohol.

Cápsulas gelatina dura (son dosis altas y fijas):

saborizar zumo favorito

Suspensiones acuosas entre 10-25 mg/ml

estudios estabilidad?

Table 1
Sensitivity of Vitamins

	Light	Oxidizing agents	Reducing agents	Heat	Humidity	Acids	Alkalis
Vitamin A	+++	+++	+	++	+	++	+
Vitamin D	+++	+++	+	++	+	++	++
Vitamin E	++	++	+	++	+	+	++
Vitamin K	+++	++	+	+	+	+	+++
Vitamin C	+	+++	+	++	++	++	+++
Thiamin	++	+	+	+++	++	+	+++
Riboflavin	+++	+	++	+	+	+	+++
Niacin	+	+	++	+	+	+	+
Vitamin B6	++	+	+	+	+	++	++
Vitamin B12	++	+	+++	+	++	+++	+++
Pantothenic Acid	+	+	+	++	++	+++	+++
Folic Acid	++	+++	+++	+	+	++	++
Biotin	+	+	+	+	+	++	++

+ Hardly or not sensitive ++ Sensitive +++ Highly sensitive

Source: F. Hoffmann - La Roche. Basel.

Riboflavin
10mg/mL Oral Suspension

Last updated: April 2007

Batch No:_____

Disclaimers: CAUTION: The information on The Hospital for Sick Children World Wide Web Site has been developed specifically for The Hospital for Sick Children. It is provided for informational purposes for qualified health care professionals. This material is not intended as a substitute for consulting qualified health care professionals. Patient circumstances will vary and some information may have become outdated as a result of more recent medical developments.

Ingredients	Mfr	Lot #	Expiry Date	Quantity	Measured	Checked
Riboflavin Powder USP $C_{17}H_{20}N_4O_6$=376.4				1g		
Suspending Vehicle	SickKids			qs 100mL		

Storage: Room Temperature

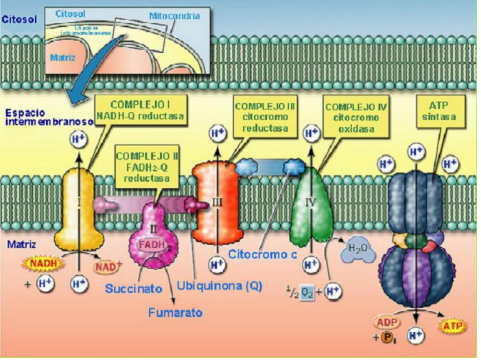
Expiry: 30 days

Sample Label:

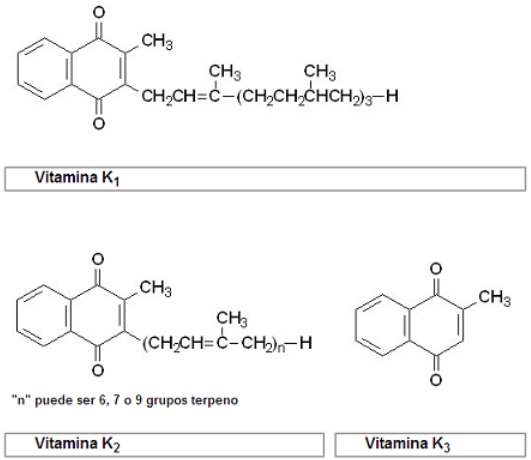
SickKids Pharmacy	RIBOFLAVIN 10MG/ML ORAL SUSPENSION
L#:	EXP:
STORE AT ROOM TEMPERATURE	SHAKE WELL (100ML)

Date and Signature (Technician and Pharmacist Final Check): _____

_____



Vitamina k



Interviene transporte de e- desde NADH a Coenzima Q y citocromo C

Deficiencias complejo III: junto con vit C aceptor de e- y cede a complejo IV

Fitomenadiona(K1) : Biológicamente activa.

Mejor retención tejidos y alcanza mayores niveles en mitocondria.

Disponibilidad en España especialidad farmacéutica(Konakion *micelar*)

Bd vo aprox 50%. Dosis similares en parecidas indicaciones

Menadiona(K3): Debe transformarse para ser biológicamente activa.

Puede causar anemia hemolítica e hiperbilirrubinemia en neonatos.

No disponible en España→ necesidad de fórmula magistral

Casos publicados con menadiona en enfermedades mitocondriales.

Buena biodisponibilidad oral

Nicotinamida o vit B3

Es Precursor NAD/NADH

Acido nicotínico actividad vit b3(dislipemias)

Complejo I acepta e- de NADH

Aumentaría disponibilidad sustrato complejo I

Pacientes MELAS (mutacion 3243)

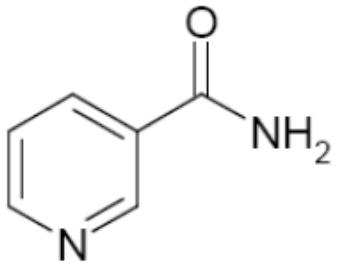
disminución lactato y piruvato sanguineo,

Mejoría clínica

aumento NADH sanguíneos

RAM dosis altas(>1.5 g)

sofocos, nauseas



Disponibilidad:

Formulación magistral cápsulas

60. Majamaa K, Rusanen H, Remes AM, Pyhtinen J, Hassinen IE. Increase of blood NAD+ and attenuation of lactacidemia during nicotinamide treatment of a patient with the MELAS syndrome. *Life Sci.* 1996;58:691-699.

Vitamina C

12 Vitamin C	GS Hawkinsinuria, tyrosinaemia type III and transient tyrosinemia of newborn	100 mg tablet 100 mg/ml drops 1 g effervescent tablet	GS: 100 mg/kg/day[112–114] Others: 200–1000 mg/day	PO	4

Antioxidante, Agente donador de electrones , cofactor en dos enzimas que participan en la sintesis de la carnitina

Se regenera por el Glutation(hay que suplementar en aciduria piroglutámica. GS)

Disponibilidad:

Preparados comerciales orales sólidos

En caso de intolerancia o imposibilidad de adecuar dosis: Formulación magistral en cápsulas

Solución en estudio symposium

(desaparición de formulas líquidas comerciales)

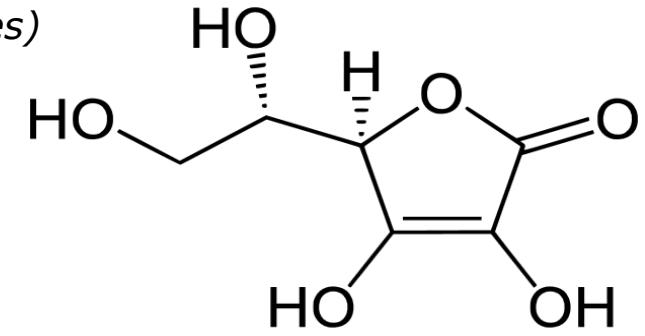


Table 6
Stability of Vitamin C in Fortified Foods and Beverages Stored for 12 Months at 23°C

Product	Mean retention (%)
Ready-to-eat cereal	71
Dry fruit drink mix	94
Cocoa powder	97
Apple juice	68
Cranberry juice	81
Grapefruit juice	81
Pineapple juice	78
Tomato juice	80
Vegetable juice	68
Grape drink	76
Orange drink	80
Carbonated beverages	60
Evaporated milk	75

Source: De Ritter, E. 1976. Stability characteristics of vitamins in processed foods. Food Technology 30 (1): 43-54.

Vitamina E

13	Vitamin E	GS	100 mg capsule 50 U/ml drops	GS: 10 mg/kg/day[113–114]	PO	4

Disponibilidad:

Opción más utilizada

Cápsulas de gelatina blanda: 50 y 200 mg.(Auxina E)

Pueden pincharse y extraer su contenido en dificultades de deglución

---

Fórmula magistral Vitamina E 33 mg/ ml (expresados en d-alfa tocoferol).

Vitamina E Acetato Hidrosoluble 50% p/v.....5ml*

Agua conservans csp.....50ml

Solución en estudio symposium

Medicamento extranjero alto precio

Vedrops 50 mg/ ml d-alfa tocoferol(tocofersolan)

(deficit vitamina E colestasis congénita)

Coenzima Q10: Ubiquinona

11	Ubiquinone (coenzyme Q10)	Primary CoQ10 deficiency	50 mg, 100 mg and 200 mg soft gel capsule	The dosage employed is highly variable Adult: 200–600 mg QID, paediatrics: 2–15 mg/kg/day BID[109] Other used: 30 mg/kg/day.[110] As high as 2000 mg/day has been used[111]	PO	4

Potente antioxidante transfiere electrones desde los complejos I y II al citocromo C.

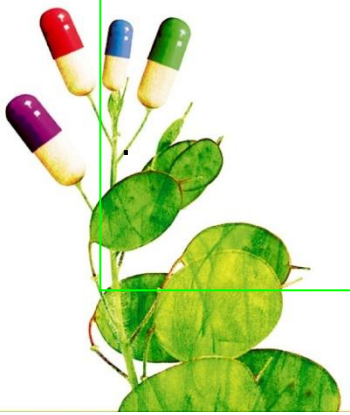
- **Beneficio indudable deficiencia primaria de ubiquinona**
- Controvertido en los déficits de complejos: resultados dispares incluso con altas dosis (150-300 mg/día):

  Defectos del complejo I: Dosis moderadas parecen prevenir el daño oxidativo y mejorar la tasa de oxidación del NADH

  Deficiencias complejos III y IV incluso acciones prooxidantes*

  * Aconsejable su determinación previa, indicándolo sólo en casos de déficit.

UBIQUINOL: Forma reducida de Coenzima Q10



Coenzima Q10, Ubiquinona

	deficiency	100 mg/ml injection			
11	Ubiquinone (coenzyme Q10)	Primary CoQ10 deficiency	50 mg, 100 mg and 200 mg soft gel capsule	The dosage employed is highly variable Adult: 200–600 mg QID, paediatrics: 2–15 mg/kg/day BID[109] Other used: 30 mg/kg/day.[110] As high as 2000 mg/day has been used[111]	PO	4

Disponibilidad:

Medicamento extranjero(Decorenone)

: sólo deficiencia primaria de Coenzima Q

demostrado por biopsia muscular

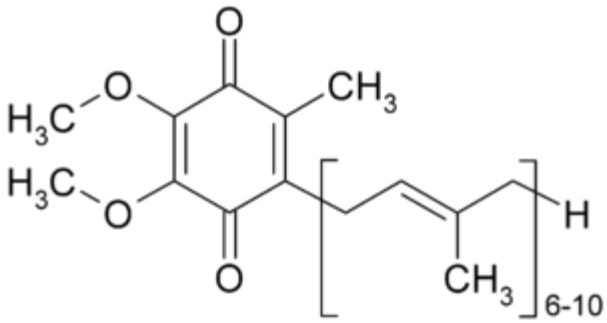
Otras indicaciones:

Preparados dietéticos Ubiquinona y Ubiquinol

Fórmula magistral:

Formulación líquida pediátrica

Ubiquinol cápsulas



Coenzima Q10, Ubiquinona

Farm Hosp. 2012;36(6):492-497

Farmacia HOSPITALARIA
ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

ORIGINALES

Coenzyme Q10 stability in pediatric liquid oral dosage formulations

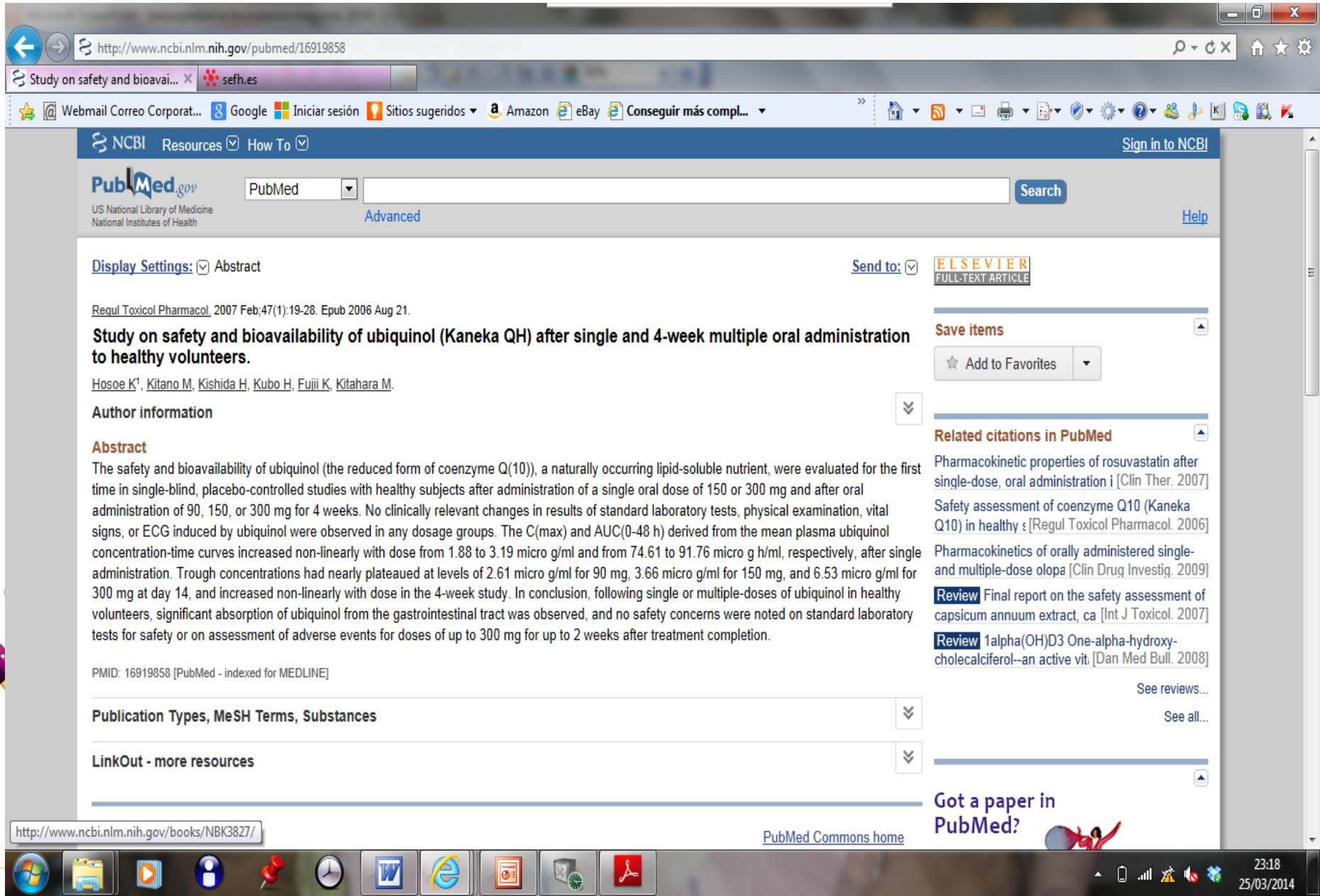
50 mg/ml en aceite de soja
120 dias temp amb

Material and methods

Material

Two CoQ10 oil solutions (50 mg/ml) were prepared by solubilising CoQ10 powder (Prest S.A batch: AHK-1115) in soybean oil (Gersoja, batch: LENV141210) at 40°C. It was then added 0.05% w/v of Vitamin E (Rosenco S.R.L batch: 71543224UO) to one of the oil solutions. The vehicle of the O/W emulsion was prepared with xanthan gum 0.25% w/v (Magel S.A. batch: 585/2007), soybean oil 45%, syrup 30%, distilled water 23.85%, methylparaben 0.08% (Magel S.A. batch: IA2011), propylparaben 0.02% (Chutrau, batch:LI1814), sodium saccharin 0.3% (Van Rossum, batch:80118) and orange essence 0.5% (Prest S.A., batch:9206). The first step was to solubilize the CoQ10 powder in soybean oil and in second place the orange essence. Then, xanthan gum and syrup were added to the oil solution to obtain a primary emulsion by mixing with an automatic mixer for 5 minutes. Methylparaben, propylparaben were solubilized in distilled water at 90°C. When the solution reached room temperature, sodium saccharine was dissolved. This resultant solution was added to the primary emulsion. Finally, everything was mixed with an automatic mixer for 15 minutes. The final CoQ10 concentration of the O/W emulsion was 20 mg/ml. All the trial formulations were stored in amber glass vials and kept at controlled room temperature (25°C).

Coenzima q: Ubiquinol



http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16919858

Study on safety and bioavai... | sefh.es

Webmail Correo Corporat... | Google | Iniciar sesión | Sitios sugeridos | Amazon | eBay | Conseguir más compl...

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed | Search | Advanced | Help

Display Settings: Abstract | Send to: | ELSEVIER FULL-TEXT ARTICLE

Regul Toxicol Pharmacol. 2007 Feb;47(1):19-28. Epub 2006 Aug 21.

Study on safety and bioavailability of ubiquinol (Kaneka QH) after single and 4-week multiple oral administration to healthy volunteers.

Hosoe K[1], Kitano M, Kishida H, Kubo H, Fujii K, Kitahara M.

Author information

Abstract

The safety and bioavailability of ubiquinol (the reduced form of coenzyme Q(10)), a naturally occurring lipid-soluble nutrient, were evaluated for the first time in single-blind, placebo-controlled studies with healthy subjects after administration of a single oral dose of 150 or 300 mg and after oral administration of 90, 150, or 300 mg for 4 weeks. No clinically relevant changes in results of standard laboratory tests, physical examination, vital signs, or ECG induced by ubiquinol were observed in any dosage groups. The C(max) and AUC(0-48 h) derived from the mean plasma ubiquinol concentration-time curves increased non-linearly with dose from 1.88 to 3.19 micro g/ml and from 74.61 to 91.76 micro g h/ml, respectively, after single administration. Trough concentrations had nearly plateaued at levels of 2.61 micro g/ml for 90 mg, 3.66 micro g/ml for 150 mg, and 6.53 micro g/ml for 300 mg at day 14, and increased non-linearly with dose in the 4-week study. In conclusion, following single or multiple-doses of ubiquinol in healthy volunteers, significant absorption of ubiquinol from the gastrointestinal tract was observed, and no safety concerns were noted on standard laboratory tests for safety or on assessment of adverse events for doses of up to 300 mg for up to 2 weeks after treatment completion.

PMID: 16919858 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Publication Types, MeSH Terms, Substances

LinkOut - more resources

Save items

Add to Favorites

Related citations in PubMed

Pharmacokinetic properties of rosuvastatin after single-dose, oral administration i [Clin Ther. 2007]

Safety assessment of coenzyme Q10 (Kaneka Q10) in healthy s [Regul Toxicol Pharmacol. 2006]

Pharmacokinetics of orally administered single- and multiple-dose olopa [Clin Drug Investig. 2009]

Review Final report on the safety assessment of capsicum annuum extract, ca [Int J Toxicol. 2007]

Review 1alpha(OH)D3 One-alpha-hydroxy-cholecalciferol--an active vit [Dan Med Bull. 2008]

See reviews...

See all...

Got a paper in PubMed?

PubMed Commons home

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/

23:18
25/03/2014

Idebenona

Idebenona. Semejante a la CoQ10.

Atraviesa la barrera hematoencefálica y tiene poder antioxidante.

Alto precio

Uso Enf mitocondriales:

Neuropatía óptica de Lieber (LONH) 900 mg/día

No diferencias e.s. en

variable principal del ensayo

Otros

Ataxia de Friederich:

EMA y AEM dictamenes desfavorables

Idebenona

doi:10.1093/brain/awr170 Brain 2011: 134; 2677–2686 | 2677

BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

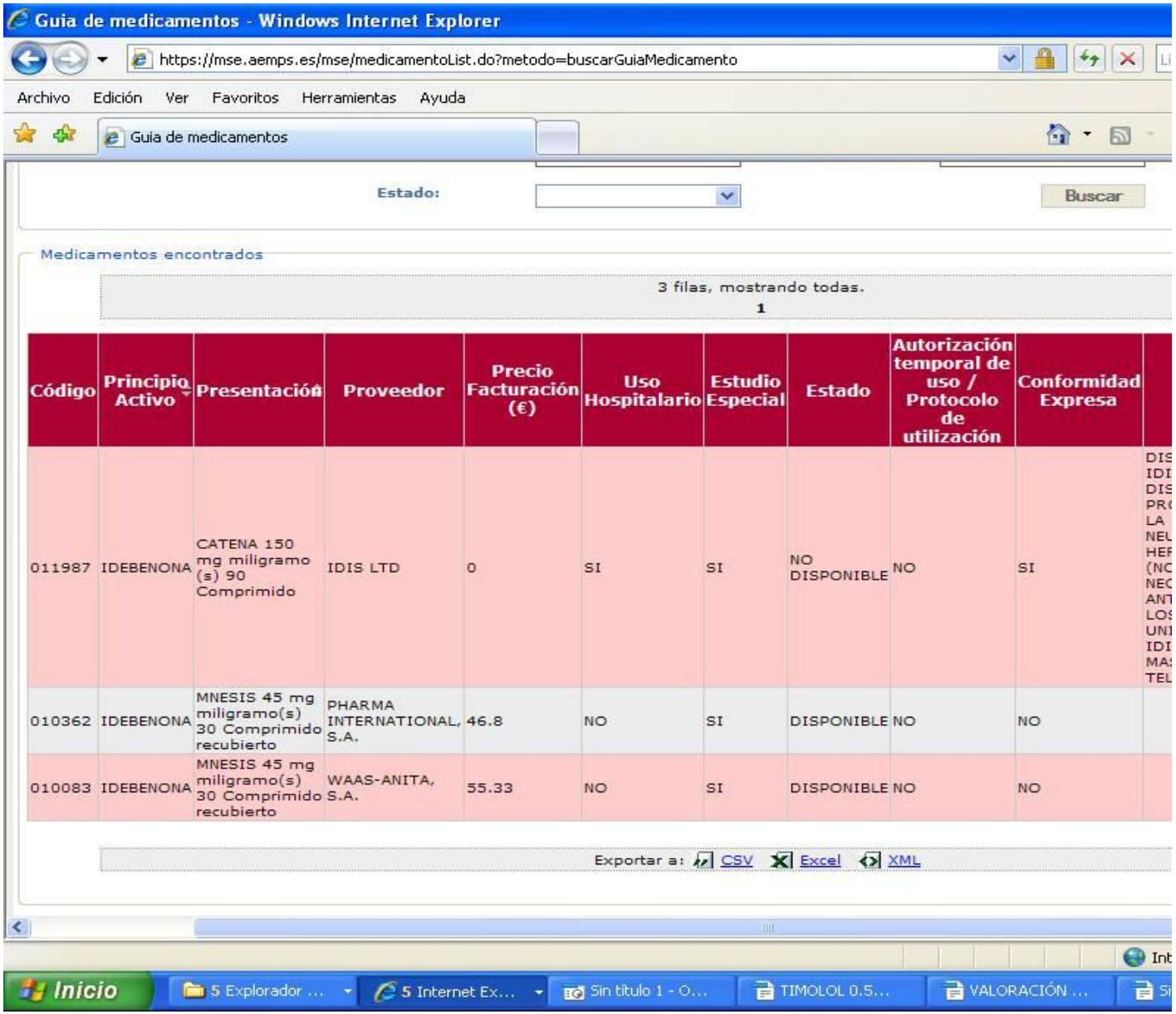
A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy

Thomas Klopstock,[1] Patrick Yu-Wai-Man,[2,3,4] Konstantinos Dimitriadis,[1] Jacinthe Rouleau,[5] Suzette Heck,[1] Maura Bailie,[2,3,4] Alaa Atawan,[2,3,4] Sandip Chattopadhyay,[2,3,4] Marion Schubert,[1] Aylin Garip,[6] Marcus Kernt,[6] Diana Petraki,[7] Christian Rummey,[7] Mika Leinonen,[8] Günther Metz,[7] Philip G. Griffiths,[2,3,4] Thomas Meier[7] and Patrick F. Chinnery[2,3,4]

Disponibilidad:

Medicamento extranjero alto precio vs formula magistral(capsulas)

Idebenona



Código	Principio Activo	Presentación	Proveedor	Precio Facturación (€)	Uso Hospitalario	Estudio Especial	Estado	Autorización temporal de uso / Protocolo de utilización	Conformidad Expresa
011987	IDEBENONA	CATENA 150 mg miligramo (s) 90 Comprimido	IDIS LTD	0	SI	SI	NO DISPONIBLE	NO	SI
010362	IDEBENONA	MNESIS 45 mg miligramo(s) 30 Comprimido recubierto	PHARMA INTERNATIONAL, S.A.	46.8	NO	SI	DISPONIBLE	NO	NO
010083	IDEBENONA	MNESIS 45 mg miligramo(s) 30 Comprimido recubierto	WAAS-ANITA, S.A.	55.33	NO	SI	DISPONIBLE	NO	NO

Buscar soluciones adaptadas eficientes: cucharillas dosificadoras(aminoácidos..), parafarmacia

Formulación magistral oficina de farmacia

Sería necesario aportación reducida de formulaciones magistrales crónicas(*con evidencia)*

Reevaluar periódicamente eficacia

¿ vuestra experiencia?

Muchas gracias

concepcion.alvarezvayo.sspa@juntadeandalucia.es

Abordaje terapéutico en enfermedades mitocondriales

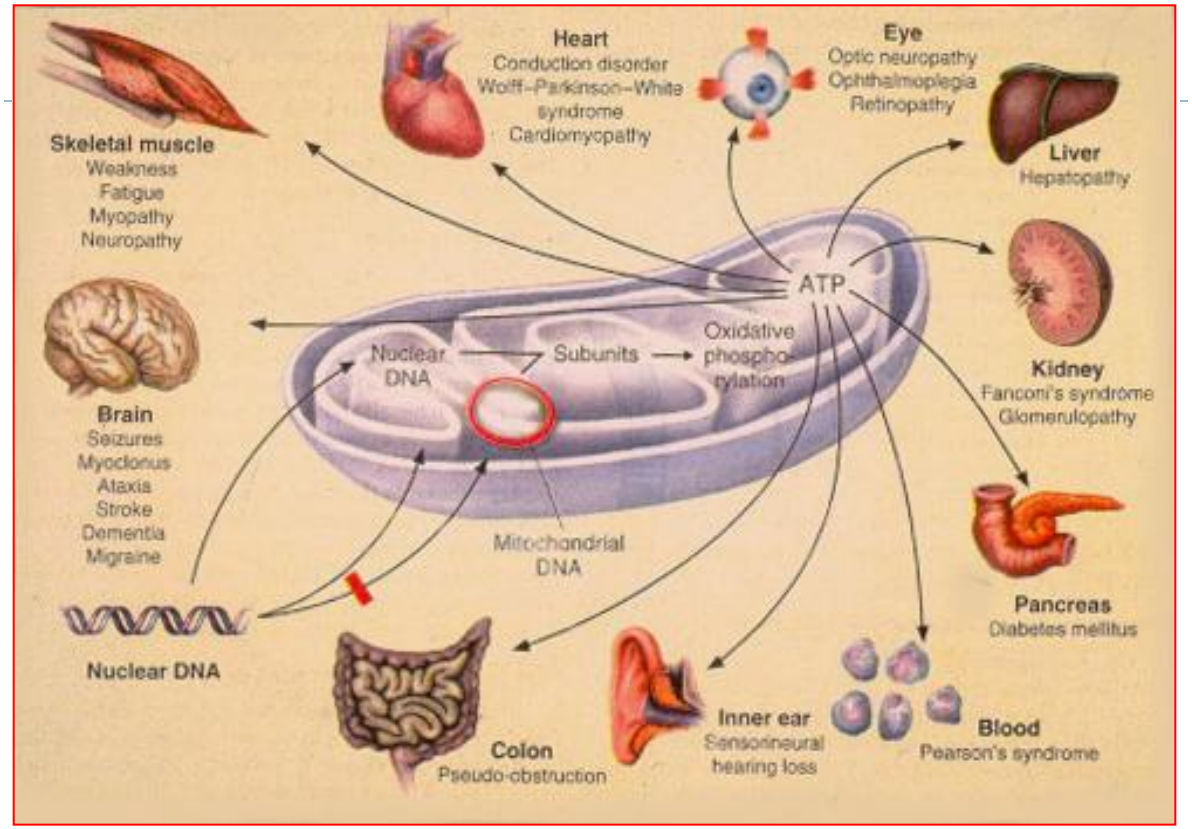
Beatriz Muñoz Cabello

Neuropediatra HUVR

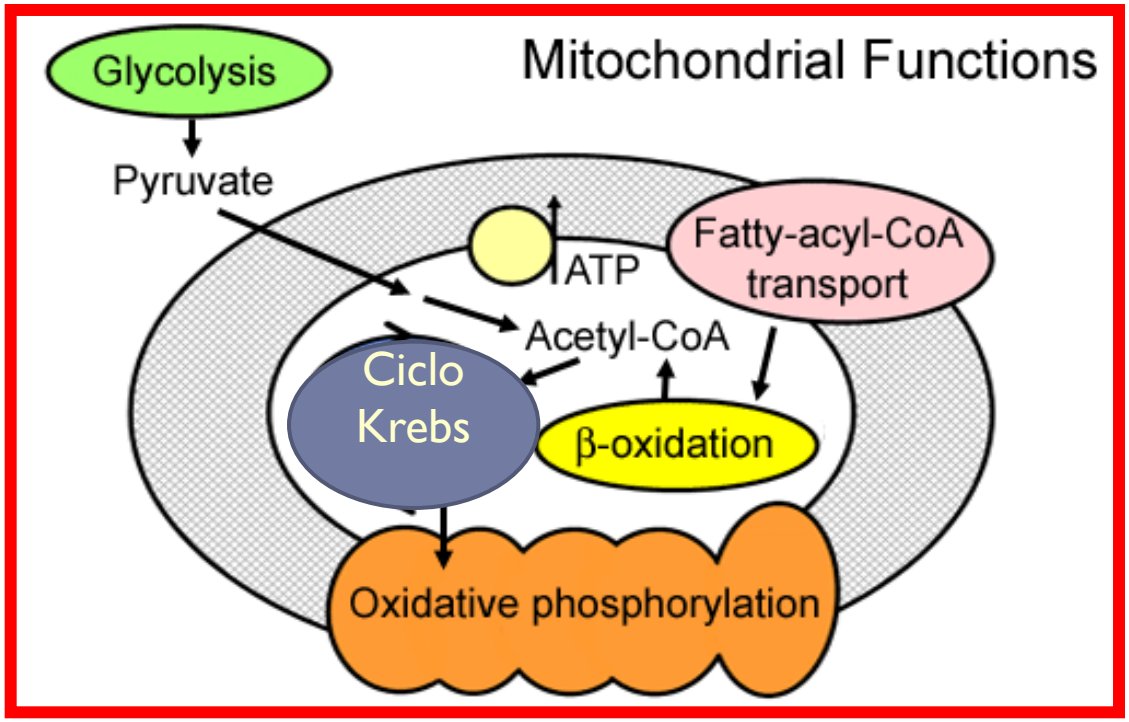
Sevilla, 10 abril 2014

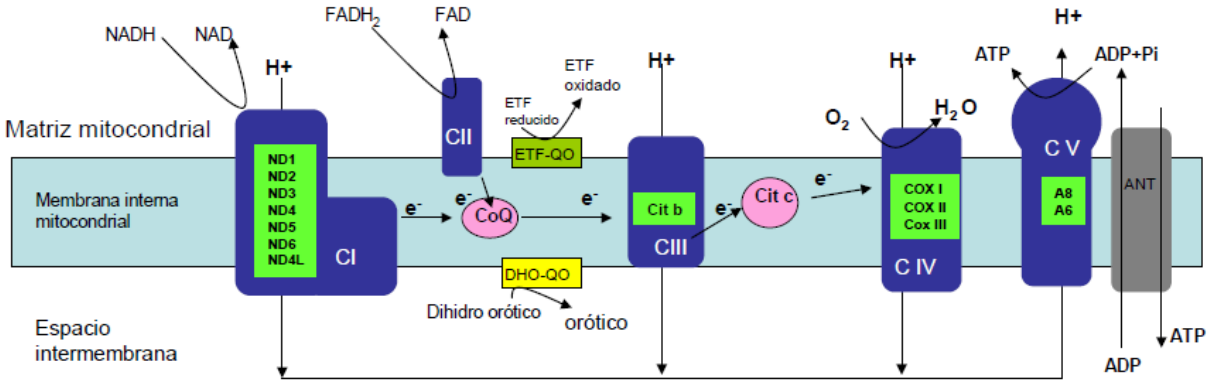
Enfermedades Mitocondriales

- Enfermedades secundarias a defectos en la oxidación-fosforilación (OXPHOS) → defecto en la síntesis de ATP.
- Alteraciones en procesos que requieren energía (anabolismo, crecimiento, diferenciación celular) provocando disfunción celular
- Presentación clínica muy heterogénea
- Diagnóstico complejo
- Prevalencia 1/5000 RNV



Pensar en enfermedad mitocondrial en cualquier paciente que presente afectación de tejidos y órganos aparentemente no relacionados

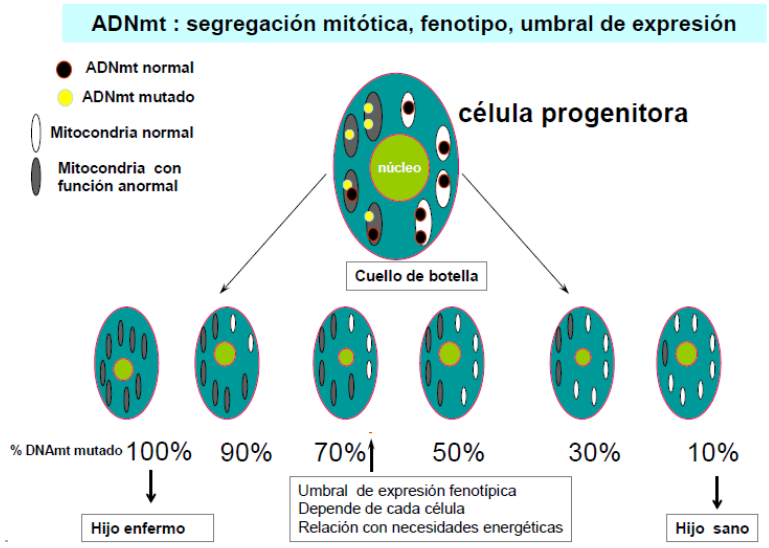




Subunidades	Complejo I	Complejo II	Complejo III	Complejo IV	Complejo V
ADNmt	7	0	1	3	2
ADNn	>43	4	>10	10	14

Genética mitocondrial

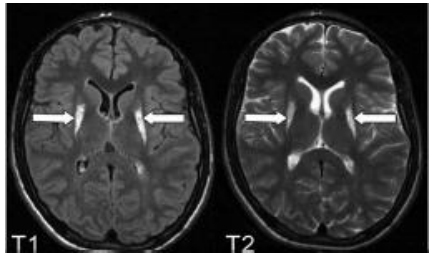
- **DNAn**
- Herencia mendeliana



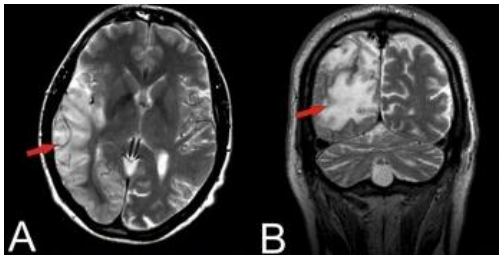
- **DNAmt**
- Herencia materna
- Heteroplasmia
  - Cada célula mitocondrias sanas+mutadas
- Segregación mitótica
  - Repartición desigual del ADNmt
- Efecto umbral
  - El porcentaje mínimo de ADNmt mutado necesario para que se exprese la patología

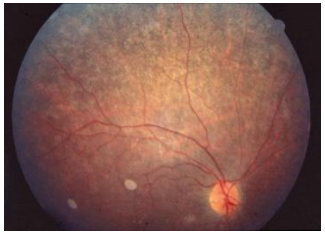
Clasificación I

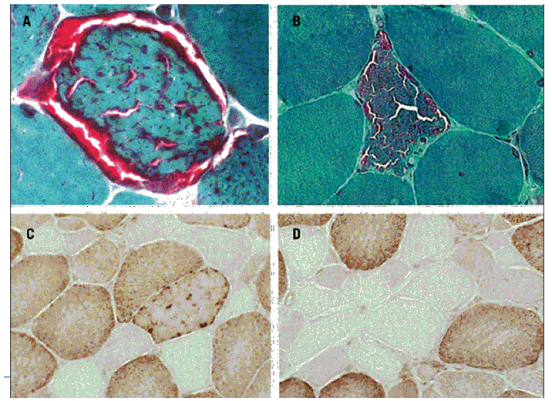
- S. de Leigh
- Sd. De Alpers
- S. de Pearson
- S. de Barth
- S. de Depleción del ADNmt
  - Forma hepatoencefalopática
  - Forma miopática
- Síndrome de Kearns-Sayre
- Forma miopática aislada
- Oftalmoplejía externa progresiva (PEO)

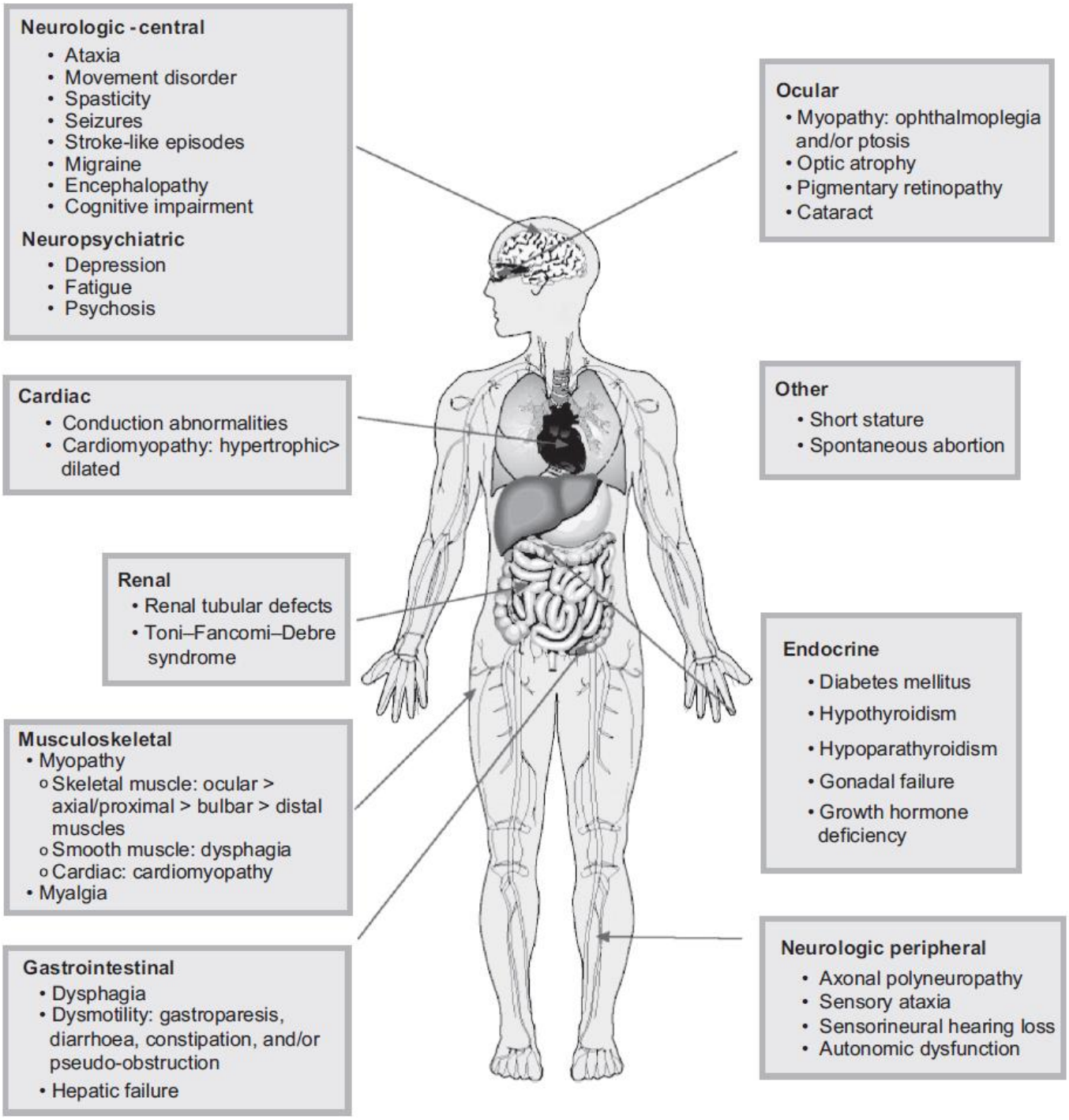


- MELAS
- MERRF
- NARP
- LHON
- MNGIE
- Síndrome DIDMOAD y S. De Wolfram





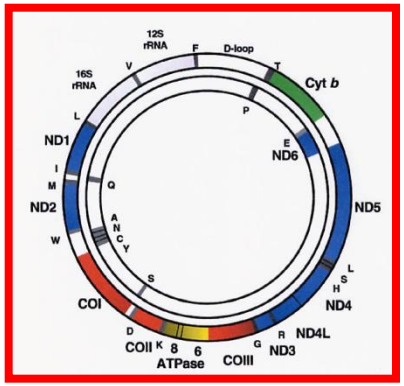



Neurologic - central
• Ataxia
• Movement disorder
• Spasticity
• Seizures
• Stroke-like episodes
• Migraine
• Encephalopathy
• Cognitive impairment
Neuropsychiatric
• Depression
• Fatigue
• Psychosis
Ocular
• Myopathy: ophthalmoplegia and/or ptosis
• Optic atrophy
• Pigmentary retinopathy
• Cataract
Cardiac
• Conduction abnormalities
• Cardiomyopathy: hypertrophic> dilated
Other
• Short stature
• Spontaneous abortion
Renal
• Renal tubular defects
• Toni–Fancomi–Debre syndrome
Endocrine
• Diabetes mellitus
• Hypothyroidism
• Hypoparathyroidism
• Gonadal failure
• Growth hormone deficiency
Musculoskeletal
• Myopathy
o Skeletal muscle: ocular > axial/proximal > bulbar > distal muscles
o Smooth muscle: dysphagia
o Cardiac: cardiomyopathy
• Myalgia
Neurologic peripheral
• Axonal polyneuropathy
• Sensory ataxia
• Sensorineural hearing loss
• Autonomic dysfunction
Gastrointestinal
• Dysphagia
• Dysmotility: gastroparesis, diarrhoea, constipation, and/or pseudo-obstruction
• Hepatic failure

Clasificación II

Defectos de DNAmt

- Mutaciones en genes que codifican proteínas de las subunidades OXPHOS
- Mutaciones en genes que sintetizan proteínas OXPHOS (RNAt y RNAr)
- Deleciones DNAmt



Mutaciones DNAn

- Genes proteínas subunidades OXPHOS
- Genes ensamblaje OXPHOS
- Genes estabilidad DNAmt
- Genes síntesis proteínas mitocondriales (proteínas ribosomales, factores de iniciación, elongación o liberación)
- Genes que modifican RNAt
- Genes enzimas biosíntesis lípidos o cofactores mitocondriales

MELAS	G583A	$tRNA^{Phe}$	Esporádica?
	G1642A	$tRNA^{Val}$	Materna
	A3243G	$tRNA^{Leu\ (UUR)}$	Materna
	A3252G	$tRNA^{Leu\ (UUR)}$	Materna
	A3260G	$tRNA^{Leu\ (UUR)}$	Materna
	T3271C	$tRNA^{Leu\ (UUR)}$	Materna
	T3291C	$tRNA^{Leu\ (UUR)}$	Materna
	A5814G	$tRNA^{Cys}$	Materna
	T9957C	COX III	Materna
	G13513A	ND5	Materna
	T9957C	COX III	Materna

CPEO	Deleciones únicas / Duplicación		Esporádica
	A3243G	$tRNA^{Leu\ (UUR)}$	Materna
	T4274C	$tRNA^{Ile}$	Esporádica?
	T4285C	$tRNA^{Ile}$	Materna
	G4309A	$tRNA^{Ile}$	Materna
	A5692G	$tRNA^{Asn}$	Materna
	C5703T	$tRNA^{Asn}$	Materna
	T12311C	$tRNA^{Leu\ (CUN)}$	Materna
	G12315A	$tRNA^{Leu\ (CUN)}$	Esporádica

Miopatía / Intolerancia al ejercicio	T618C	$tRNA^{Phe}$	Materna
	T3250C	$tRNA^{Leu\ (UUR)}$	Materna
	A3302G	$tRNA^{Leu\ (UUR)}$	Materna
	T4409C	$tRNA^{Met}$	Esporádica
	G5521A	$tRNA^{Trp}$	Materna
	A12320G	$tRNA^{Leu(CUN)}$	Esporádica
	C15990T	$tRNA^{Pro}$	Materna
	Microdeleción 15 pb	COX III	Esporádica
	G14486A	Citocromo b	Esporádica
	G15059A	Citocromo b	Esporádica
	G15084A	Citocromo b	Esporádica
	G15168A	Citocromo b	Esporádica

Misma anomalía molecular
→ distinto fenotipo clínico
Diferentes alt moleculares
→ mismo fenotipo

Genes nucleares: POLG1, ANT1, TP

Diagnóstico

- Estudios de extensión: oftalmológicos, neurofisiológicos, neuroimagen, GI, nefro, cardio
- Analíticos
  - Sangre:
    - Lactato, piruvato y cuerpos cetónicos
    - CPK, CoQ10, aminoácidos (alanina) y carnitina
  - Orina : ácidos orgánicos y aminoácidos
  - LCR: proteínas, glucosa, lactato, piruvato, aminoácidos y folato
- P. dinámicas
- Diagnóstico histológico (B. muscular); HQ, actividad CR
- Estudio genético

Tratamiento

No existe ningún tratamiento que modifique el curso de la enfermedad

- *Medidas generales*
- *Tratamiento sintomático (FAE, marcapasos, insulina, implante coclear…)*
- *Tratamiento farmacológico específico*

Medidas generales

- Ingesta calórica y aporte vitamínico adecuados
- Evitar ayunos prolongados
- Evitar situaciones de alta demanda energética
- Corrección de situaciones de descompensación.
- Cuando la ingesta disminuida: rehidratación y glucosa iv.
- Ejercicio físico aeróbico controlado
- Evitar fármacos: PHT (- CR) o VPA (↓ carnitina)

Tratamiento Farmacológico Específico

- Dificultad para realizar estudios concluyentes sobre la efectividad de los fármacos
  - Gran variabilidad en fenotipo clínico y genética, afectación multiorgánica
  - No existe un curso conocido y constante de la enfermedad (curso en brotes…)
- Los tratamientos sólo se han mostrado útiles en un número limitado de pacientes

Estrategias terapeúticas

Fármacos centrados en modificar la función de la cadena respiratoria actuando sobre la síntesis de ATP

Fármacos que facilitan la eliminación o impiden la formación de los metabolitos tóxicos acumulados

Fármacos que previenen estrés oxidativo reponiendo sustancias antioxidantes que eliminan radicales libres

Fármacos que modifican la función de la CR

Ubiquinona (CoQ10)

- Aceptor de electrones, transfiriéndolos desde los C I y II hacia el C III de la CR mitocondrial
- Potente antioxidante, previniendo el daño oxidativo
- Especialmente efectivo en deficiencia primaria de ubiquinona.
- En el resto de pacientes los resultados son muy variables
- En las deficiencias de C III y IV, se podría alterar más aún la transferencia electrónica aumentando la generación de RL

  - Ogasahara 1989; Sobreira 1997; Rotig 2000; Montini 2008
  - Ogasahara 1986; Ihara 1989;Nishikawa 1989;Abe 1991; Bendahan 1992; Gold 1996; Papadimitriou 1996
  - Glover2010

Idebenona

- Estructural y funcionalmente muy similar a la Ubiquinona y con capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica.
- Existen pocos estudios de la efectividad del tratamiento con idebenona en las enfermedades mitocondriales

  - Ihara 1989; Cortelli 1997, Mashima 1992; Mashima 2000

Riboflavina-B2

- Cofactor de los complejos I y II de la CR
- Mejoría en algunos pacientes
- Aumento de la actividad del C I en pacientes con deficiencia del mismo, que no se correlacionó con una mejoría del estado clínico, observado en pocos pacientes
- Efectividad incierta.

- Penn 1992; Bernsen 1993, Tanaka 1996,
- Mathews 1993

Tiamina- B1

- Cofactor de la PDH enzima mitocondrial que transforma el piruvato en acetil-CoA, que se oxida en el ciclo de Krebs, liberando cofactores reducidos (NADH y FADH2) que estimularán la cadena respiratoria.
- Puede reducir las concentraciones de lactato, aunque sus efectos en el estado clínico son mínimos.
- Mayor indicación: tratamiento de las deficiencias de la PDH

  - Lou 1981, Mathews 1993, Kerr 2010

Vitamina C o ascorbato y **Vitamina K3 (**menadiona)

- Actúan como aceptores de electrones
- En déficit de C III
- Efectividad sólo ha sido demostrada en casos aislados y no de forma concluyente
- También actúan como antioxidantes.

  - Eleff 1984, Mowat 1999

Fcos que reducen el acúmulo de metabolitos tóxicos

Carnitina

- Transportador de AG al interior de la mitocondria para βoxidación y regula concentraciones de coA libre intramitocondriales.
- Los trastornos de la CR pueden causar alteración secundaria de la βoxidación , con acúmulo de ácidos orgánicos y formación de acilcarnitinas, produciendo deficiencia de carnitina secundaria.
- Potente antioxidante
- Muchos pacientes mejoran al iniciar tratamiento con carnitina, por lo que unido a su inocuidad, es un fármaco ampliamente utilizado.
- En crisis de acidosis vía endovenosa duplicando la dosis oral

  - Hsu 1995, Gimenes 2007, DiMauro 2004

Dicloroacetato

- Estimula actividad de la PDH y aumenta flujo de substratos hacia la mitocondria.
- Puede reducir las concentraciones de ácido láctico,
- Aconsejable en pacientes con acidemia láctica severa y en las deficiencias primarias de PDH.
- No cambia el curso de la enfermedad, pero puede mejorar temporalmente los síntomas en algunos pacientes.
- Períodos prolongados: puede producir polineuropatía.

- DeStefano 1995, Barshop 2004, Mori 2004, Kurlemann 1995

Fármacos que actúan como antioxidantes

- Vitamina E o tocoferol.
- Vitamina A o retinol.
- Vitamina C o ascorbato.
- Vitamina K3 o menadiona.
- CoQ10.
- Idebenona.

- Aunque tampoco existen estudios concluyentes sobre su efectividad el tratamiento con sustancias antioxidantes parece útil para corregir el daño oxidativo.

  - DiMauro 2001, Tanaka 1997

New treatments for mitochondrial disease—no time to drop our standards

Pfeffer, G. *et al. Nat. Rev. Neurol. 9, 474–481 (2013);*

- 1,039 publicaciones: 35 > 5 patients.
- Resultado positive + frec. en estudios no randomizados, no ciegos, sugiriendo un sesgo de publicación.
- Aunque el diseño de estudios está mejorando existe la necesidad de desarrollar nuevos biomarcadores de enfermedad mitocondrial
- Recomiendan no seguir confiando en datos potencialmente sesgados, con los gastos y riesgos asociados.

Table 1 | Treatments evaluated in patients with mitochondrial diseases

Agent	Specific mechanism(s) of action	Highest level of clinical study in humans
Increase of substrate supply to respiratory chain		
Carnitine	Fatty acid transfer for citric acid cycle intermediates	Case report[71]
Niacin	Precursor for NADH, which transfers electrons from intermediates to the respiratory chain	Case report[72]
Thiamine	Enhancement of pyruvate dehydrogenase to decarboxylate pyruvate for oxidation	Case report[73]
Dichloroacetate	Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase to increase availability of pyruvate for oxidation	Randomized, placebo-controlled crossover trial in MELAS due to m.3243A>G mutation (negative outcome)[34]
Augmentation of respiratory chain components		
Riboflavin	Precursor for flavin adenine dinucleotide, an electron carrier bound to complexes I and II	Open-label study in complex I deficiency (positive outcome)[8]
Coenzyme Q_{10}	Electron carrier from complexes I and II to complex III	Randomized, placebo-controlled crossover trial (negative outcome)[32]
Idebenone	Analogue of coenzyme Q_{10}	Randomized, placebo-controlled trial in Leber hereditary optic neuropathy (negative outcome)[36]
EPI-743	Analogue of vitamin E	Open-label study in Leigh syndrome and Leber hereditary optic neuropathy (positive outcome)[39,47]
Bypass of respiratory chain components		
Succinate	Citric acid cycle intermediate which donates electrons directly to complexes I and II, thus partially bypassing complex I	Case report[12]
Vitamins C and K	Bypass of complex III	Case report[13]
Energy buffering		
Creatine	ATP storage in muscles via the creatine phosphokinase system	Randomized, placebo-controlled crossover trials in mitochondrial myopathies (negative outcomes in two trials, positive surrogate end points in one trial)[35,52,73]
Antioxidant activity		
Cysteine	Increases muscle availability of glutathione peroxidase	Randomized, placebo-controlled crossover trial in progressive external ophthalmoplegia (negative outcome)[14]
Lipoic acid	β-ketoacid dehydrogenase cofactor with antioxidant properties	Case report[66]; randomized, placebo-controlled crossover trial (with creatine and coenzyme Q_{10}; negative outcomes in various mitochondrial myopathies)[46]
Dimethylglycine	Antioxidant activity	Randomized, placebo-controlled crossover trial in Saguenay Lac-St-Jean cytochrome c oxidase deficiency (negative outcome)[15]
Oxidative capacity adaptations		
Aerobic exercise training	Reversal of deconditioning and/or mitochondrial adaptation to improve oxidative capacity	Randomized, non-blinded controlled trial in mitochondrial myopathies (positive outcome)[17,51,65,75]
Resistance exercise training	Myofibre regeneration and presumed gene shifting	Open-label study (positive outcome)[76,77]
Nitric oxide metabolism		
Arginine	Substrate for nitric oxide synthase	Open-label placebo-controlled trial in MELAS due to m.3243A>G mutation (positive outcome)[18]

Treatment for mitochondrial disorders (Review). The Cochrane Collaboration. 2012

- 1335 abstracts. 12 incluidos (mayoría patología periférica)
- Co Q10, creatine, a combination (creatine, co Q10 and lipoic acid), dichloroacetate (DCA), dimethylglycine (DMG), or a whey-based cysteine supplement.
- Muy pocos ensayos controlados randomizados para el tratamiento de enfermedad mitocondrial. Concluyen que no hay actualmente pruebas claras que apoyen el empleo de cualquiera de estos agentes.

Conclusiones

- Las enfermedades mitocondriales patologías muy graves para los que no existe tratamiento modificador del curso de la enfermedad
- Ofrecer tratamiento a los pacientes y valorar resultados
- Necesidad de estudios controlados aleatorizados

VI SYMPOSIUM
RAFAEL ALVAREZ COLUNGA

FORMULACIÓN PEDIÁTRICA
UNIFICACIÓN DE CRITERIOS

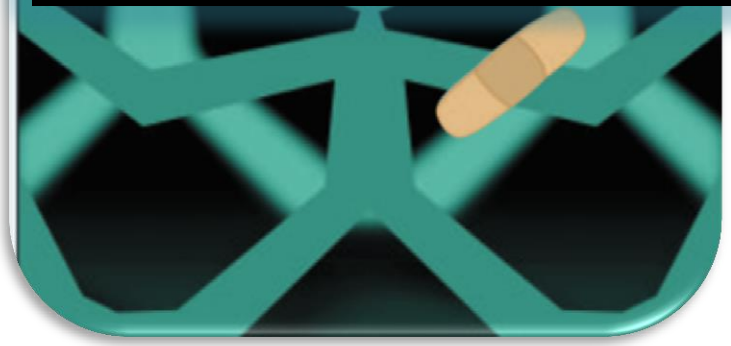
TRASPASANDO EL ESPEJO:
DEL MUNDO LEGAL AL REAL

Asociación de Formulistas de Andalucía

ITMI
INSTITUTO TECNOLOGICO DEL MEDICAMENTO INDIVIDUALIZADO

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

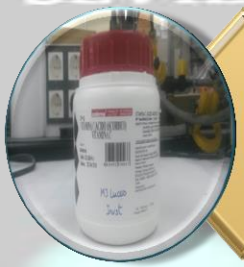
Formulaciones de melatonina, vitaminas E y C. Estudio de estabilidad fisicoquímica.



Profa. Dra. María Jesús Lucero Muñoz
Profa. Dra. Marta Casas Delgado
Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica.
Facultad de Farmacia

Formulaciones magistrales

Vitamina E



Vitamina C

Melatonina

Vitamina E

VI SYMPOSIUM
RAFAEL ALVAREZ COLUNGA

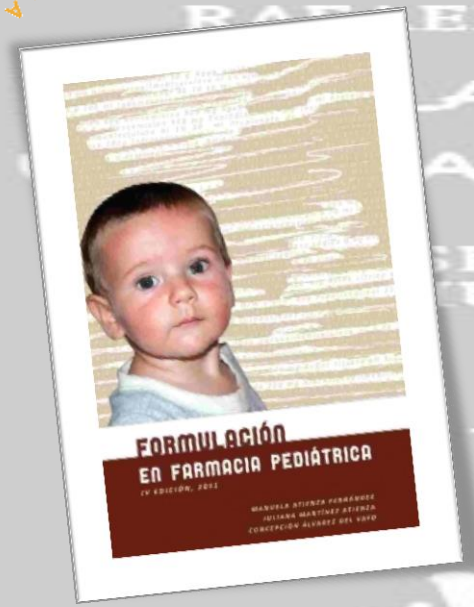
Hospital	Dosis	Composición	Caducidad
Hospital Niño Jesús (Madrid)		No elabora ninguna fórmula magistral	
Hospital Materno Infantil (Las Palmas de Gran Canaria)	50 mg/ml	Vedrop	Medicamento
Hospital Materno Infantil (Málaga)		No elabora ninguna fórmula magistral	
Hospital Infantil San Joan de Deu (Barcelona)	50 mg/ml	Vedrop	Medicamento
Hospital Materno Infantil Valle Hebrón (Barcelona)		No elabora ninguna fórmula magistral	
Hospital Gregorio Marañón (Madrid)		No elabora ninguna fórmula magistral	
Hospital Teresa Herrera (A Coruña)		No elabora ninguna fórmula magistral	
Hospital Materno Infantil Virgen del Rocío (Sevilla)	50 mg/ml	Vitamina E	?

Vitamina E

Tocofersolán (D-alfa-tocoferol-polietilenglicol 1.000 succinato)

Sorbato potásico
Metil-parahidroxibenzoato sódico (E219)
Propil-parahidroxibenzoato sódico (E217)
Glicerol
Fosfato disódico dodecahidrato
Ácido clorhídrico concentrado
Agua ultrapurificada

Vitamina E



Vitamina E
(50 mg/ml)

- Vitamina E acetato hidrosoluble 50% p/v….. 10 ml
- Agua *conservans* ……c.s.p. 100 ml

Vitamina E

- **Vitamina E acetato hidrosoluble**

(DL)-alfa-Tocoferol Acetato 50% Hidrosol

1 h

- **Agua *conservans***

Líquido oleoso, viscoso, límpido, incoloro o ligeramente amarillento-verdoso.
"Vitamin E preparation" USP

acofarma
acofarma distribución, S.A.

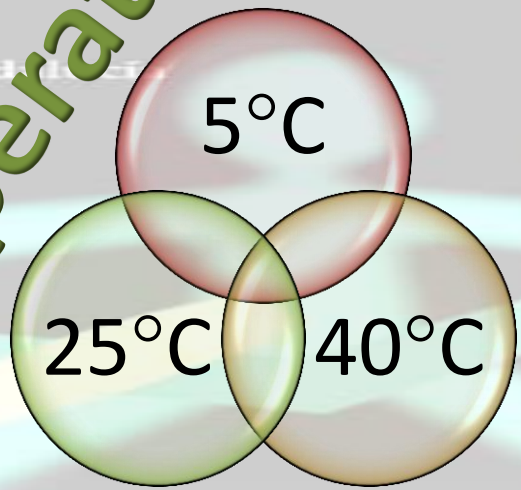
Vitamina E

Estudio de estabilidad

- Características organolépticas
- pH
- Viscosidad
- Vitamina E (mg/ml)

90 días

Temperatura



Determinación analítica

HPLC Agilent 1260 Infinity

LiChrospher® RP-18

Curva de viscosidad

Reómetro AR-2000 (TA Instruments)

Esfuerzo 0.01-100 Pa

Vitamina E

VI SYMPOSIUM
RAFAEL ALVAREZ COLUNGA

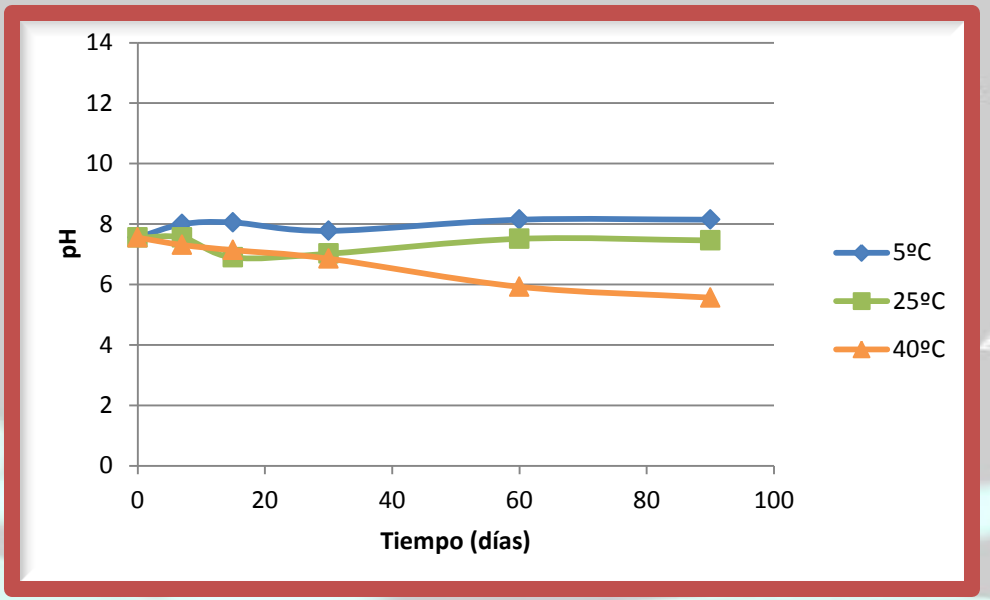
Características organolépticas

TRASPASANDO EL ESPEJO:
DEL MUNDO LEGAL AL REAL

- ⇒ Color blanquecino
- ⇒ Sistema disperso: emulsión
- ⇒ No afecta el tiempo de almacenamiento
- ⇒ No afecta la temperatura

Vitamina E

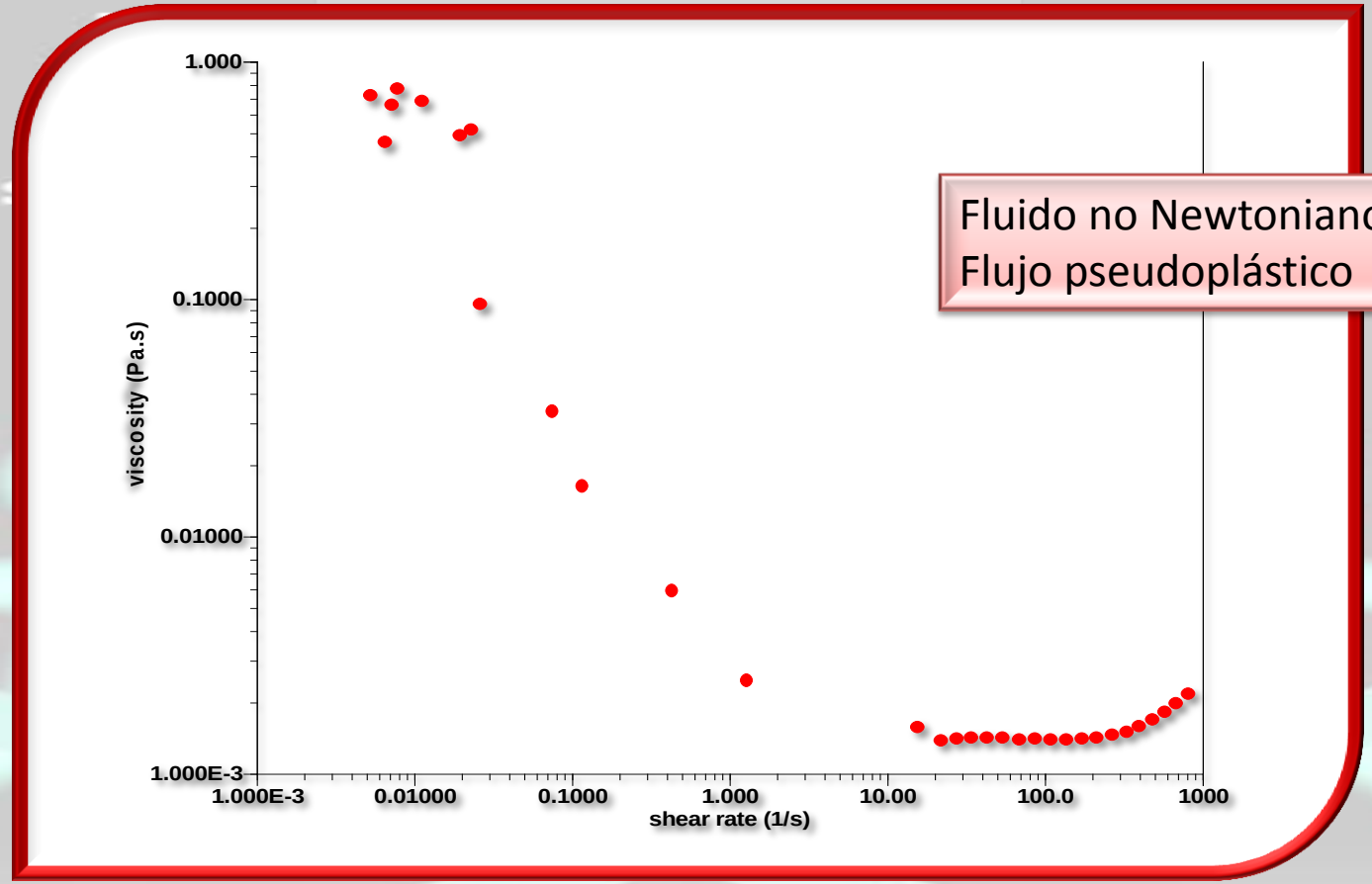
Estudio de pH



pH 8.0 a 5ºC (0 a 90 días)
pH 5.5 a 40ºC (60 días)

Vitamina E

Viscosidad



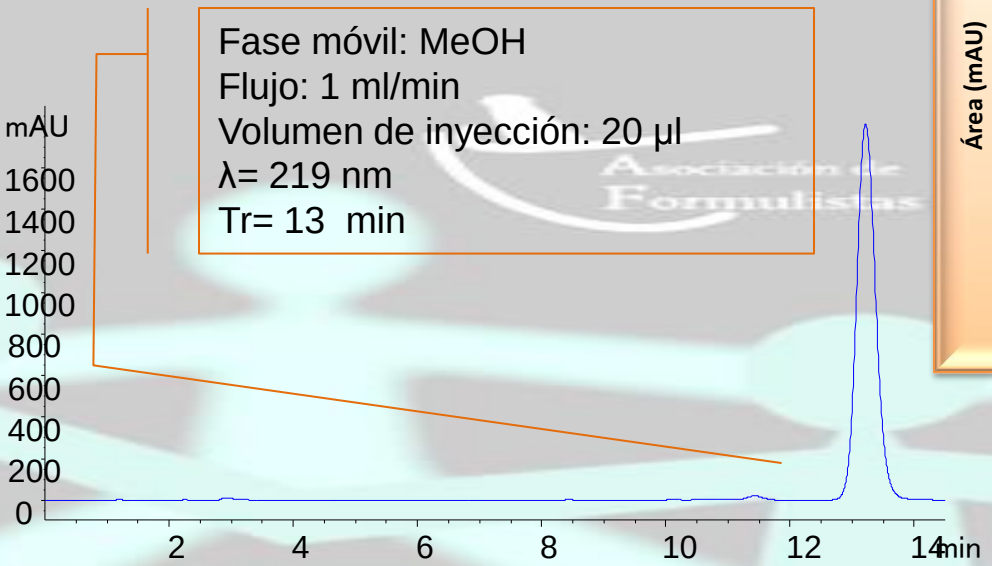
Fluido no Newtoniano
Flujo pseudoplástico

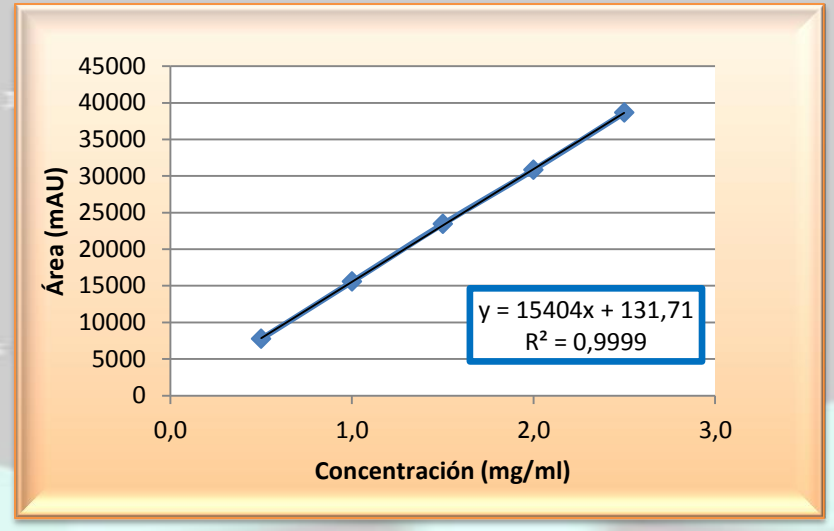
Vitamina E

Contenido de fármaco

Método analítico

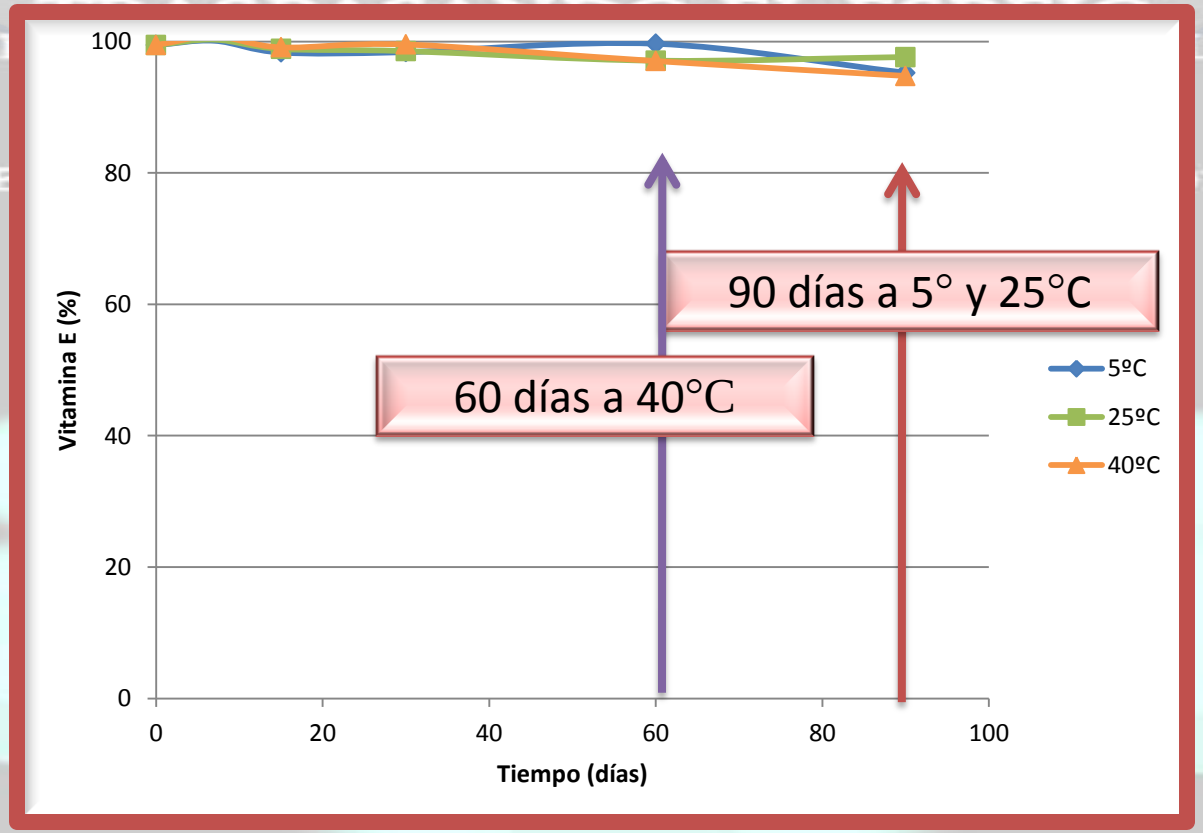
Fase móvil: MeOH
Flujo: 1 ml/min
Volumen de inyección: 20 µl
λ= 219 nm
Tr= 13 min





Vitamina E

Contenido de fármaco



Vitamina E

Conclusiones

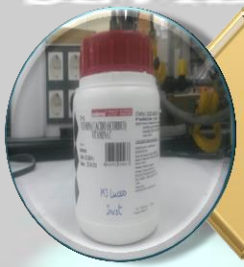
- ✓ Caducidad : 90 días
- ✓ Almacenamiento: 5° y 25°C

Propuestas

- ➢ Estudio estabilidad con vitamina E acetato
- ➢ Sustituir el vehículo por jarabe simple

Formulaciones magistrales

Vitamina E



Vitamina C

Melatonina

Vitamina C

VI SYMPOSIUM
RAFAEL ALVAREZ COLUNGA

Hospital	Dosis	Composición	Caducidad
Hospital Niño Jesús (Madrid)		No elabora ninguna fórmula magistral	
Hospital Materno Infantil (Las Palmas de Gran Canaria)		No elabora ninguna fórmula magistral	
Hospital Materno Infantil (Málaga)		No elabora ninguna fórmula magistral	
Hospital Infantil San Joan de Deu (Barcelona)		No elabora ninguna fórmula magistral	
Hospital Materno Infantil Valle Hebrón (Barcelona)		No elabora ninguna fórmula magistral	
Hospital Gregorio Marañón (Madrid)		No elabora ninguna fórmula magistral	
Hospital Teresa Herrera (A Coruña)		No elabora ninguna fórmula magistral	
Hospital Materno Infantil Virgen del Rocío (Sevilla)		Cápsulas	

Vitamina C

- Retirada del mercado de Redoxon® gotas
- Ausencia de Formulación magistral
- Inestabilidad fisicoquímica en solución acuosa
- Diseño de Fórmula magistral

Vitamina C

Escasa bibliografía

Ausencia de formulación a nivel hospitalario

Vitamina C

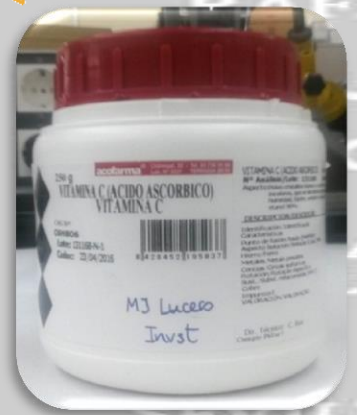
RAFAEL ALVAREZ COLUNGA
FORMULACIÓN PEDIÁTRICA

Table 2. Summary of Stabilities of Vehicles Used in Ascorbic Acid Oral Liquids.[12-13]

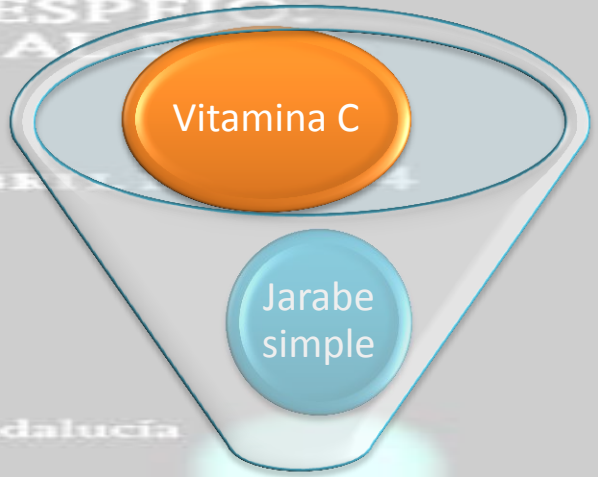
Vehicle	*Percentage of Ascorbic Acid Remaining*	*Days Stored at Room Temperature*
Syrup, USP	≥ 90	240
Glycerin	≥ 90	240
Propylene glycol	≥ 90	240
Sorbitol	≥ 90	240
4% Carboxymethylcellulose	84	30
Distilled water	90	30
1:1 Glycerin and propylene glycol	≥ 90	240
1:1 Glycerin and sorbitol	≥ 90	240

458 International Journal of Pharmaceutical Compounding
Vol. 8 No. 6 November/December 2004

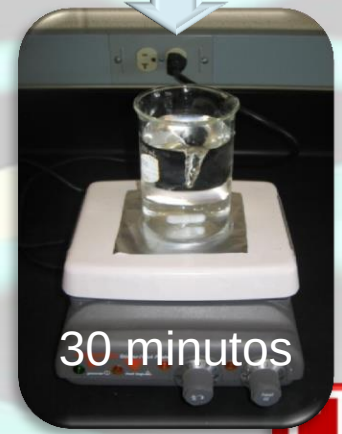
Vitamina C



Jarabe de vitamina C (100 mg/ml)



- Ácido ascórbico ..... 10 g
- Jarabe simple c.s.p..... 100 ml



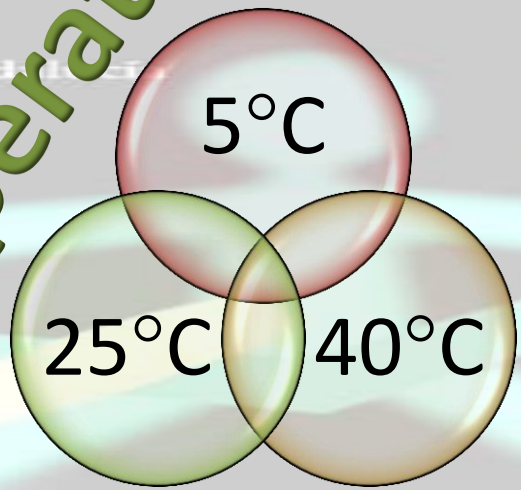
Vitamina C

Estudio de estabilidad

- Características organolépticas
- pH
- Viscosidad
- Vitamina C (mg/ml)

90 días

Temperatura



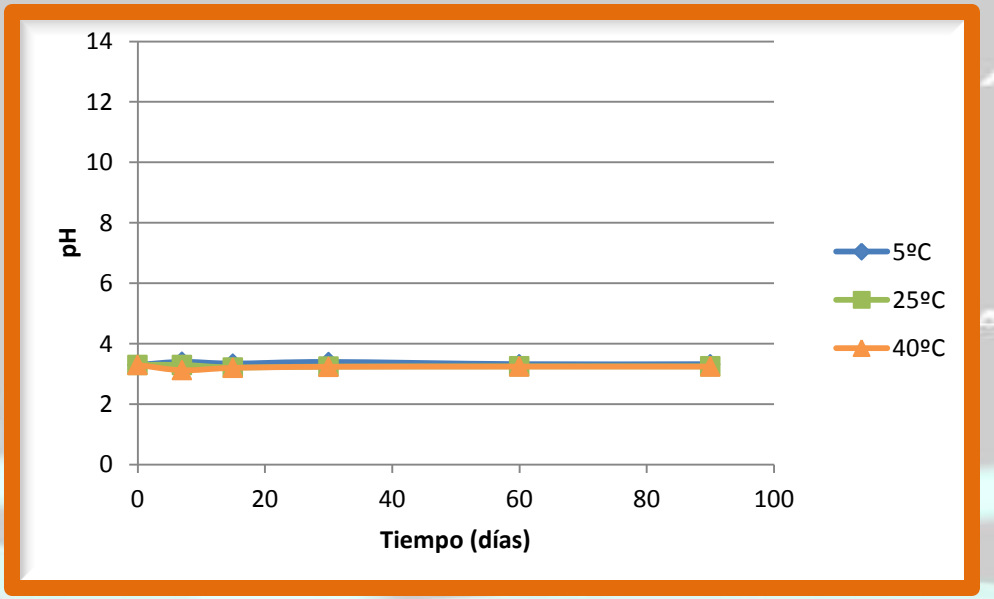
VI SYMPOSIUM
RAFAEL ALVAREZ COLUNGA
TRASPASANDO EL ESPEJO:
DEL MUNDO LEGAL AL REAL
Formulistas de Andalucía

Características organolépticas

⇒ Dispersión viscosa blanquecina
⇒ Ausencia de sedimento a los 90 días
⇒ Tiempo y temperatura favorecen el azúcar invertido

Vitamina C

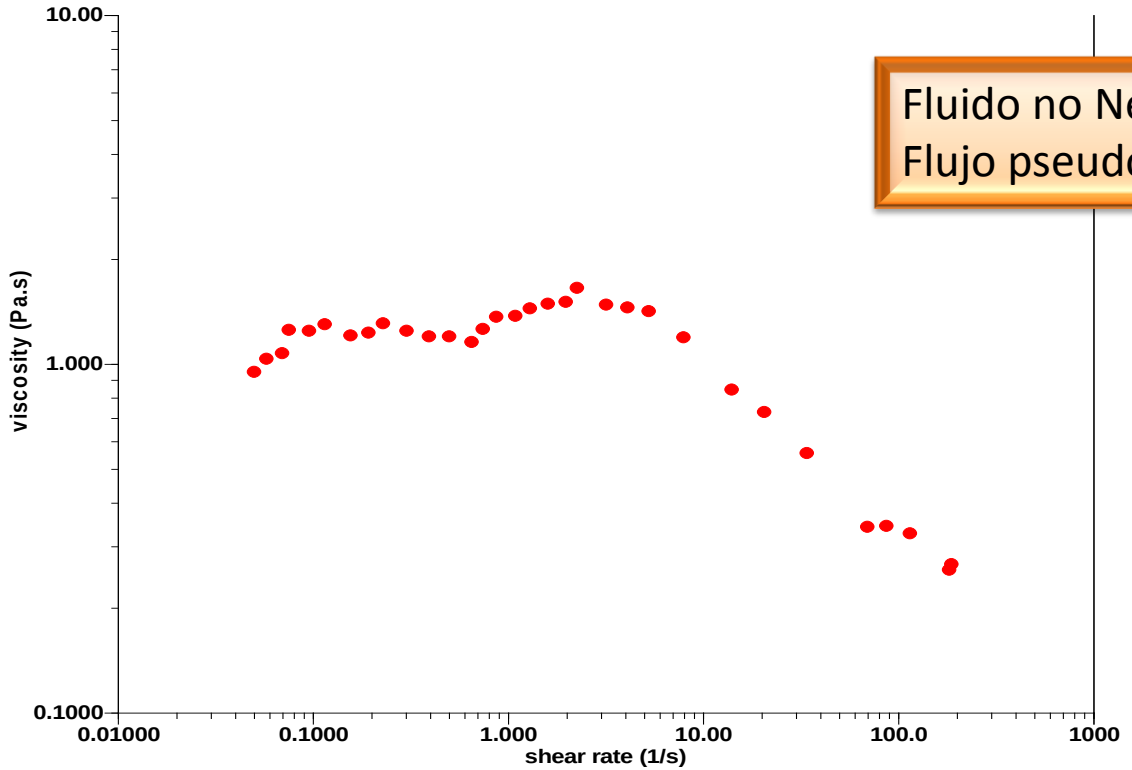
Estudio de pH



pH 3.2 - 3.4

Vitamina C

Viscosidad



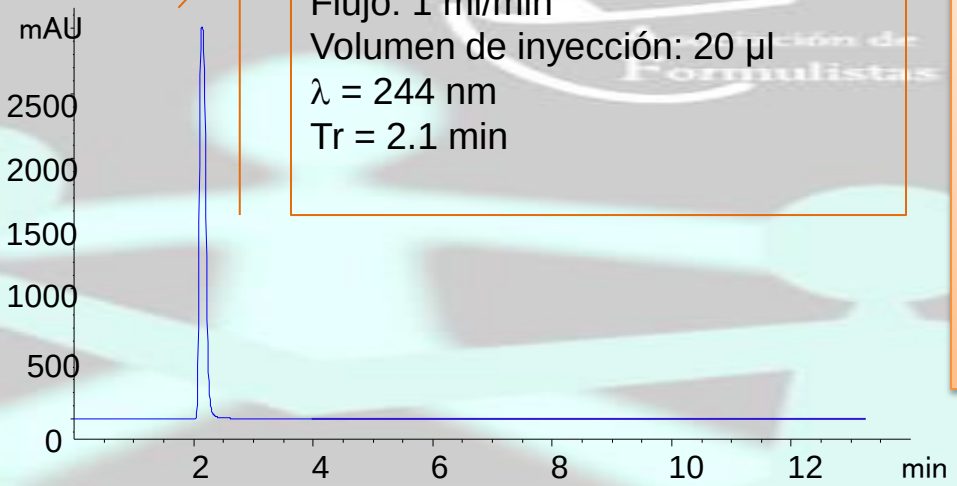
Fluido no Newtoniano
Flujo pseudoplástico

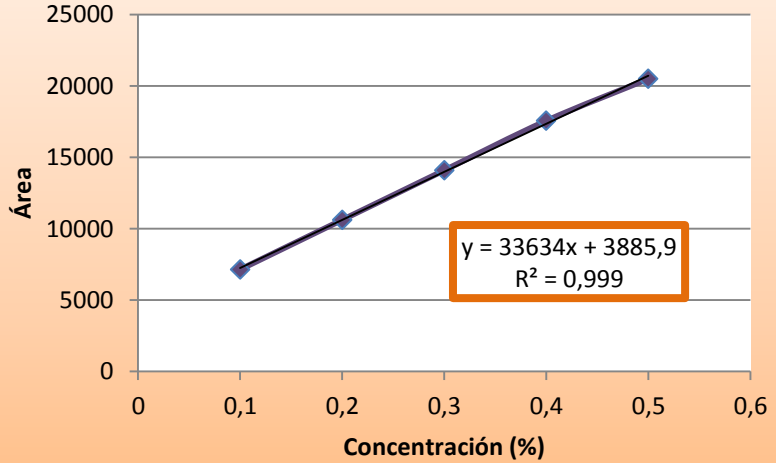
Vitamina C

Contenido de fármaco

Método analítico

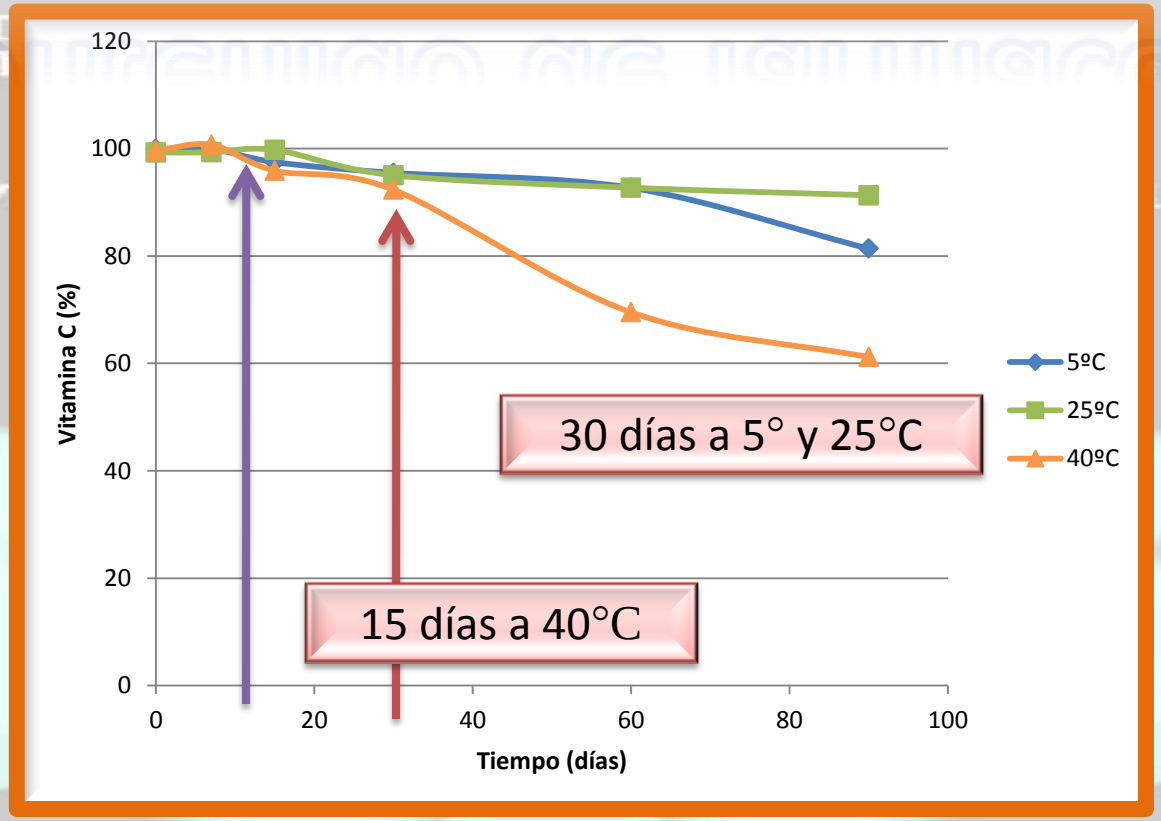
Fase móvil: tampón fosfato 25 mM: MeOH (60:40)
Flujo: 1 ml/min
Volumen de inyección: 20 µl
λ = 244 nm
Tr = 2.1 min





Vitamina C

Contenido de fármaco



Vitamina C

Conclusiones

- ✓Caducidad : 30 días
- ✓Almacenamiento: 5° y 25°C

458 International Journal of Pharmaceutical Compounding
Vol. 8 No. 6 November/December 2004

Table 3. Ascorbic Acid 100-mg/mL Syrup (Propylene Glycol-Free) Formulation.

Rx
For 100 mL

Ascorbic acid powder, USP		10 g
Orange oil, sweet		0.1 mL
Simple syrup, USP	qs	100 mL

METHOD OF PREPARATION

1. Weigh powder on a balance and place the powder in a mortar.
2. Add a small portion of the simple syrup and mix to wet powder.
3. Add the orange oil (flavoring) and mix well.
4. Pour the mixture into a graduated cylinder and qs to the desired amount with the syrup.
5. Pour the mixture into a beaker and mix well on a magnetic stirrer.

Note: The syrup will be cloudy because the ascorbic acid does not completely dissolve.

6. Pour the syrup mixture into an amber oval bottle, cap, seal and label.

LABELING

t from light.

STABILITY

This preparation n be stored at room temperature for up to 6 months.

Vitamina C

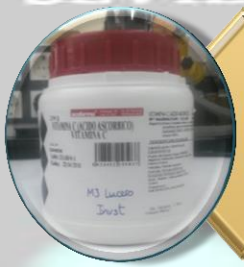
Conclusiones

- ✓Caducidad : 30 días
- ✓Almacenamiento: 5° y 25°C

Propuestas

Formulaciones magistrales

Vitamina E



Vitamina C

Melatonina

Melatonina

- Frecuencia
- Complemento alimenticio
- Formulación magistral

Melatonina

VI SYMPOSIUM
RAFAEL ALVAREZ COLUNGA

Hospital	Dosis	Composición	Caducidad
Hospital Niño Jesús (Madrid)		MelaMil® Milte	2 años a Tª ambiente
Hospital Materno Infantil (Las Palmas de Gran Canaria)		MelaMil® Milte	2 años a Tª ambiente
Hospital Infantil San Joan de Deu (Barcelona)		MelaMil® Milte	2 años a Tª ambiente
Hospital Materno Infantil Valle Hebrón (Barcelona)		MelaMil® Milte	2 años a Tª ambiente
Hospital Gregorio Marañón (Madrid)		MelaMil® Milte	2 años a Tª ambiente
Hospital Materno Infantil Virgen del Rocío (Sevilla)	6 mg/ml	**Melatonina** .....600 mg Alcohol 70º .....4 ó 5gotas Glicerina.....2-3 ml Carboximetilcelulosa1%....50 ml Jarabe simple c.s.p..... ..100 ml	2 meses a Tª ambiente protegido de luz y humedad

Melatonina

Complemento alimenticio de melatonina

INGREDIENTES

Fructosa, aqua depurada, melatonina, conservantes: sorbato de potasio, benzoato de sodio, aromas, espesante: goma xantana.

INFORMACIÓN NUTRICIONAL

		por 0,17 ml	por 100 ml
Valor energético	kcal	0,47	280
	kJ	1,98	1.190
Proteínas (Nx 6,25)	g	0	0
Carbohidratos	g	0,12	70
Grasas totales	g	0	0
Melatonina	mg	1	600

DOSIS DIARIA RECOMENDADA

4 gotas de Melamil® contienen 1 mg de melatonina.
Dosis diaria recomendada: de 4 gotas (1 mg) a 7 gotas (5 mg) al día, salvo indicación médica.

Melatonina

Jarabe de melatonina

- "Unificación de criterios"
- Dosis: 0.6 y 6 mg/ml
- Propiedades fisicoquímicas

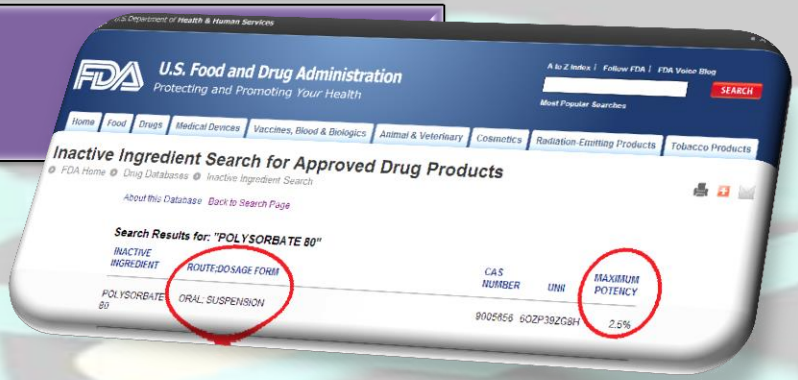
Melatonina

Melatonina
- Sólido cristalino
- Insoluble en agua
- Soluble en alcohol

Alcohol 96° (FDA)
- Concentración niños menores 6 años: 0.5%
- Concentración niños 6 a 12 años: 5%
- Concentración niños > 12 años: 10%

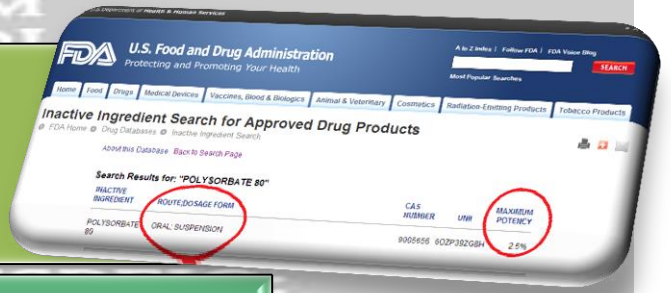
Tween® 80
- Tensoactivo no iónico
- Concentración < 2.5 % p/v

Saborizantes
- Sabores
- Jarabe simple



Melatonina

Melatonina
- Sólido cristalino
- Insoluble en agua
- Soluble en alcohol



Alcohol 96° (FDA)
- Concentración niños menores 6 años: 0.5%
- Concentración niños 6 a 12 años: 5%
- Concentración niños > 12 años: 10%

Tween® 80
- Tensoactivo no iónico
- Concentración < 2.5 % p/v

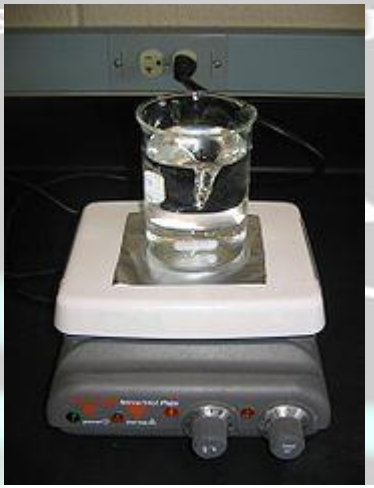
Saborizantes
- Sabo
- Jarab

- Melatonina ..... 60 mg
- Tween® 80 ..... 2 g
- Agua purificada..... 50 ml
- Jarabe simple .....c.s.p. 100 ml

Melatonina

VI SYMPOSIUM
RAFAEL ALVAREZ COLUNGA

- Melatonina ..... 60 mg
- Tween® 80 ..... 2 g
- Agua purificada..... 50 ml
- Jarabe simple .....c.s.p. 100 ml



Elaboración

Melatonina

Tween® 80

Agua purificada

Jarabe simple

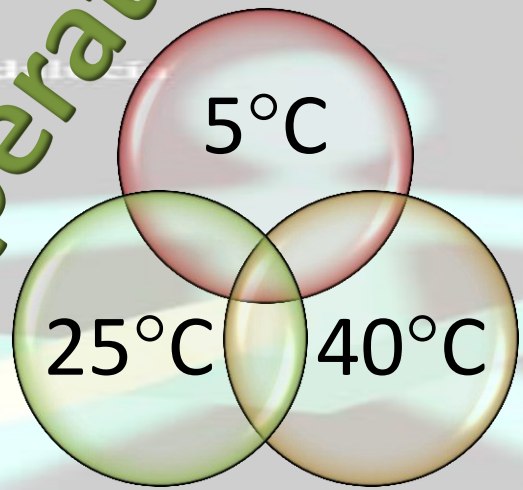
Melatonina

Estudio de estabilidad

- Características organolépticas
- pH
- Viscosidad
- Melatonina (mg/ml)

90 días

Temperatura



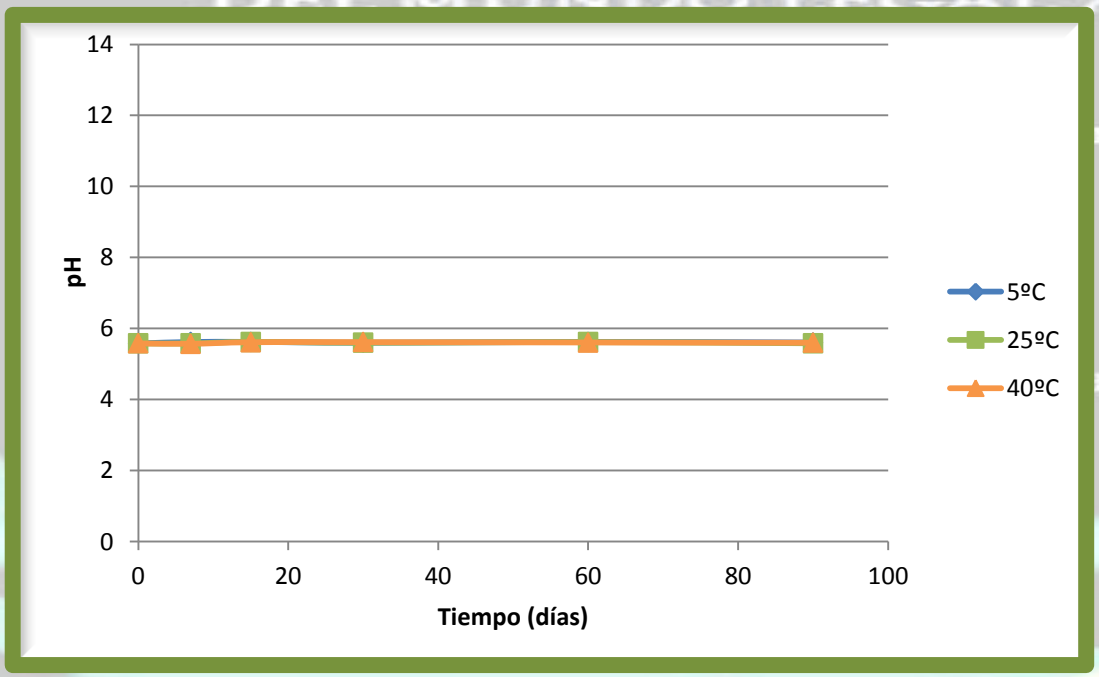
VI SYMPOSIUM
RAFAEL ALVAREZ COLUNGA
TRASPASANDO EL ESPEJO:
DEL MUNDO LEGAL AL REAL
SEVILLA - JUEVES 10 DE ABRIL DE 2014

Características organolépticas

⇒ Dispersión coloidal
⇒ Transparente e incolora
⇒ Independiente del tiempo de almacenamiento
⇒ Independiente de la temperatura de almacenamiento
⇒ No se observa contaminación microbiana

Melatonina

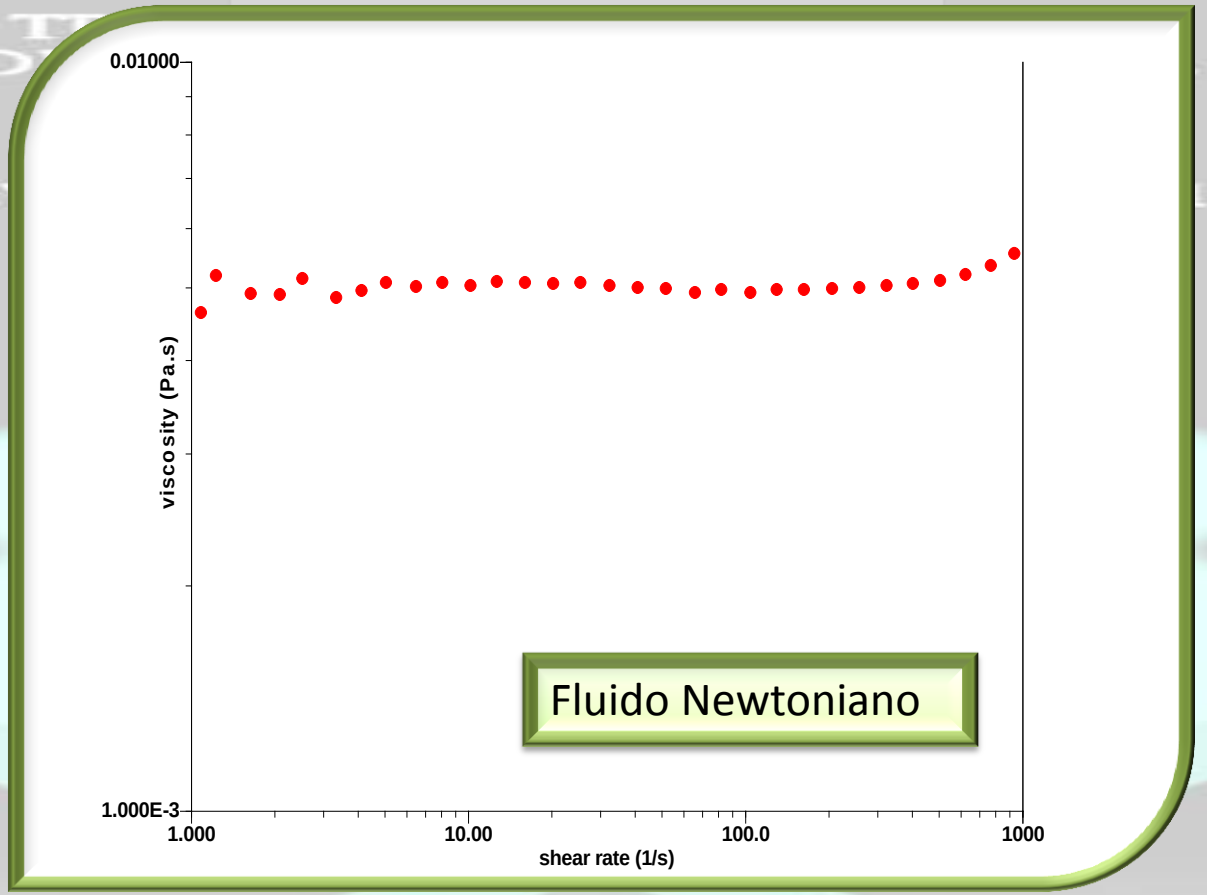
Estudio de pH



pH 5.5 – 5.6

Melatonina

Viscosidad

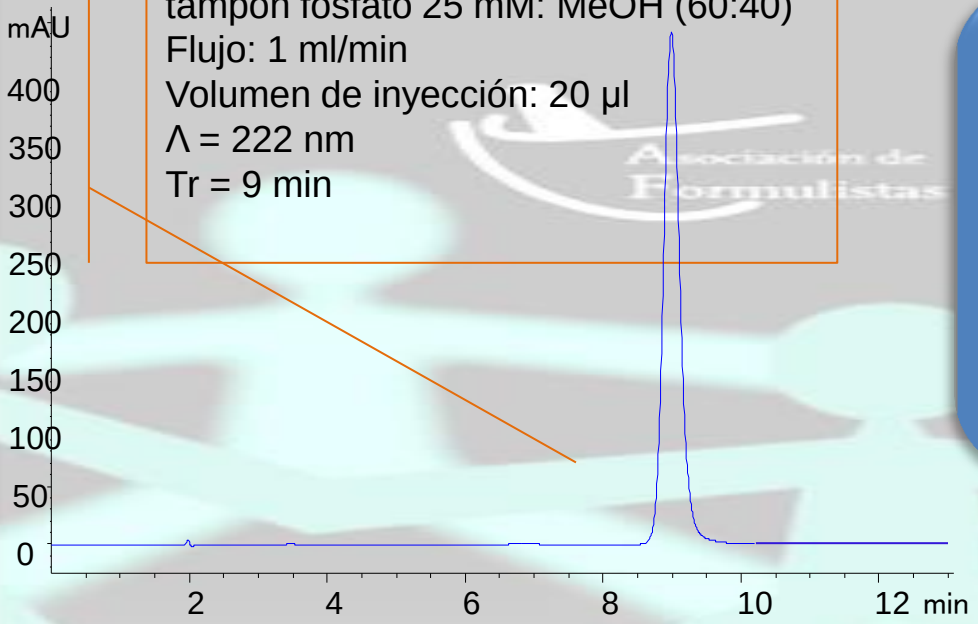


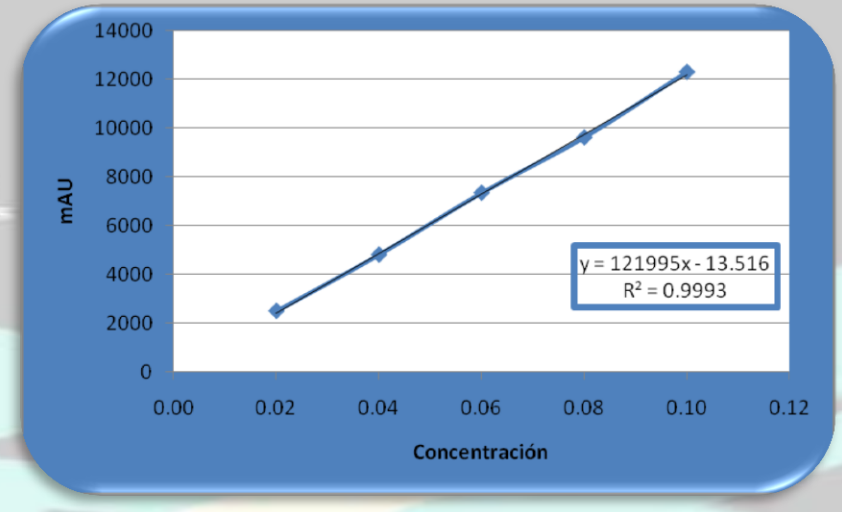
Melatonina

Contenido de fármaco

Método analítico

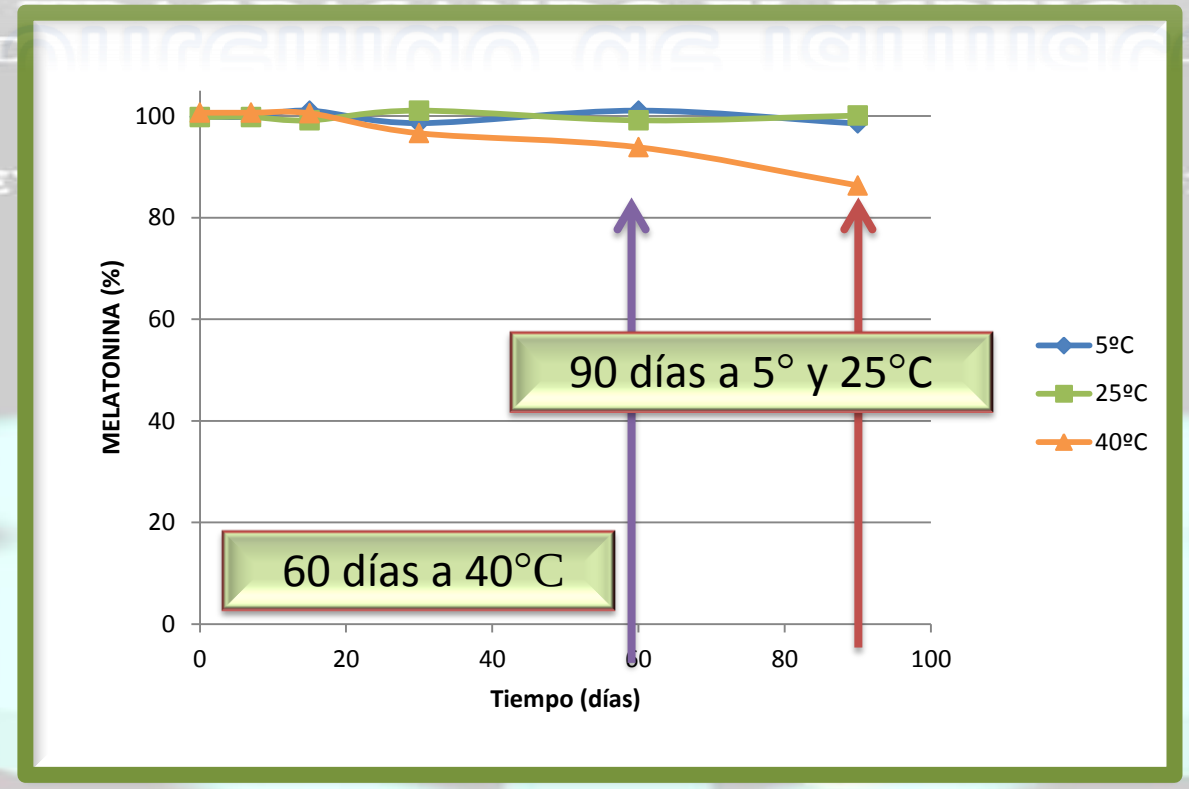
Fase móvil:
tampón fosfato 25 mM: MeOH (60:40)
Flujo: 1 ml/min
Volumen de inyección: 20 µl
Λ = 222 nm
Tr = 9 min





Melatonina

Contenido de fármaco



Melatonina

Conclusiones

- ✓Caducidad : 90 días
- ✓Almacenamiento: 5° y 25°C

- ✓Caducidad : 60 días
- ✓Almacenamiento: 40°C

Vitamina E

- Caducidad de 90 días a 5° y 25°C
- Caducidad de 60 días a 40°C

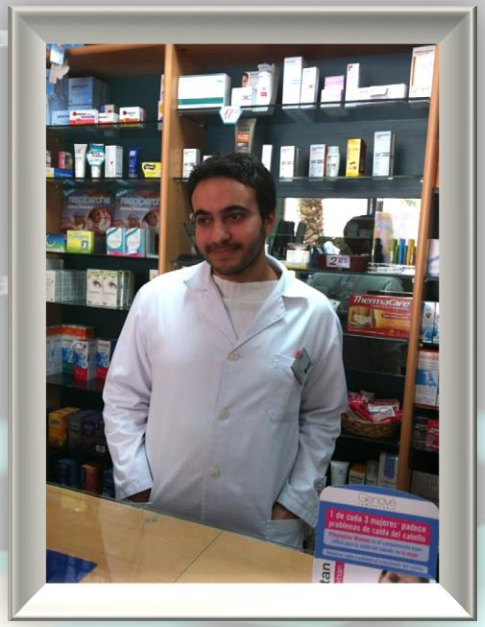
Vitamina C

- Caducidad de 30 días a 5° y 25°C
- Caducidad de 15 días a 40°C

Melatonina

- Caducidad de 90 días a 5° y 25°C
- Caducidad de 60 días a 40°C

Profa. Dra.
Marta Casas Delgado



Daniel García Landa
Alumno Interno

¡MUCHAS GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN!

mjlucero@us.es

SyrSpend® SF

Nueva gama de vehículos para la **formulación** de **suspensiones orales** con una **calidad superior**

FAGRON

SyrSpend® SF : Son dos nuevos vehículos

A continuación encontrará esta información:

1 - Características Gama SyrSpend

2- Equivalencia con otros vehículos

3- Composición

- **3.1 Ingredientes**
- **3.2 Active Suspending Technology**
- **3.3 Seguridad de sus ingredientes**
- **3.4 Osmolalidad**

4- Tabla principios activos compatibles

5- Pacientes que se benefician de estos novedosos vehículos

SyrSpend® SF liquid Cherry

- UN SOLO PRODUCTO LISTO PARA USAR
- SIN PARABENOS.
- SIN AZÚCAR (SUGAR FREE –SF)
- SABOR CEREZA.
- pH 4,2 : MAYORÍA DE FORMULACIONES (NO Omeprazol)
- CADUCIDAD MAYOR
- MISMO PRECIO
- PRESENTACIÓN : 473 ml.
- FÁCIL ELABORACIÓN : En tan sólo 2 pasos.

SyrSpend® SF Alka 6,3 g/ 100ml
Polvo para suspensión extemporánea

- SIN conservantes.!!!!
- SIN AZÚCAR (SUGAR FREE –SF)
- SABOR DULCE - SIN AROMATIZANTES.
- pH básico (>7,0): PARA FORMULACIONES CON OMEPRAZOL
- CADUCIDAD MAYOR
- MISMO PRECIO
- PRESENTACIÓN : 6,3 g / 100ml
- Más FÁCIL ELABORACIÓN : Adición de Omeprazol directamente en el envase graduado listo para dispensar!
- MAYOR ESTABILIDAD FM : 60 días en nevera/ 42 días en Ora Sweet SF

SyrSpend® SF : Gama de productos

Con motivo de los últimos avances en tecnología de suspensiones orales para pacientes que necesitan especial atención, estas son las equivalencias con los vehículos que anteriormente estábamos comercializando

Equivalencia

Ora-Plus 50% + Ora-Sweet 50% azucarado

SyrSpend® SF liquid Cherry

Un ÚNICO VEHÍCULO sustituye la mezcla, antes necesaria, de 50% ORA plus +50% ORA Sweet

Ora-Sweet SF + Bicarbonato para Omeprazol

SyrSpend® SF Alka 6,3g/100ml

Un ÚNICO VEHÍCULO sustituye a ORA Sweet SF + Bicarbonato en FM OMEPRAZOL

SyrSpend® SF : Composición

Syrspend® SF Liquid Cherry

Sin parabenos
pH 4,2
CHERRY

Sin Azúcar
Sin Alcohol
Sin Colorante
Active Suspending Technology(*)
Baja Osmolalidad
Pediatría / Geriatría
Caducidad larga

Syrspend® SF Alka

Sin Conservantes
pH > 7
SIN SABOR

SyrSpend® SF
Active Suspending Technology™

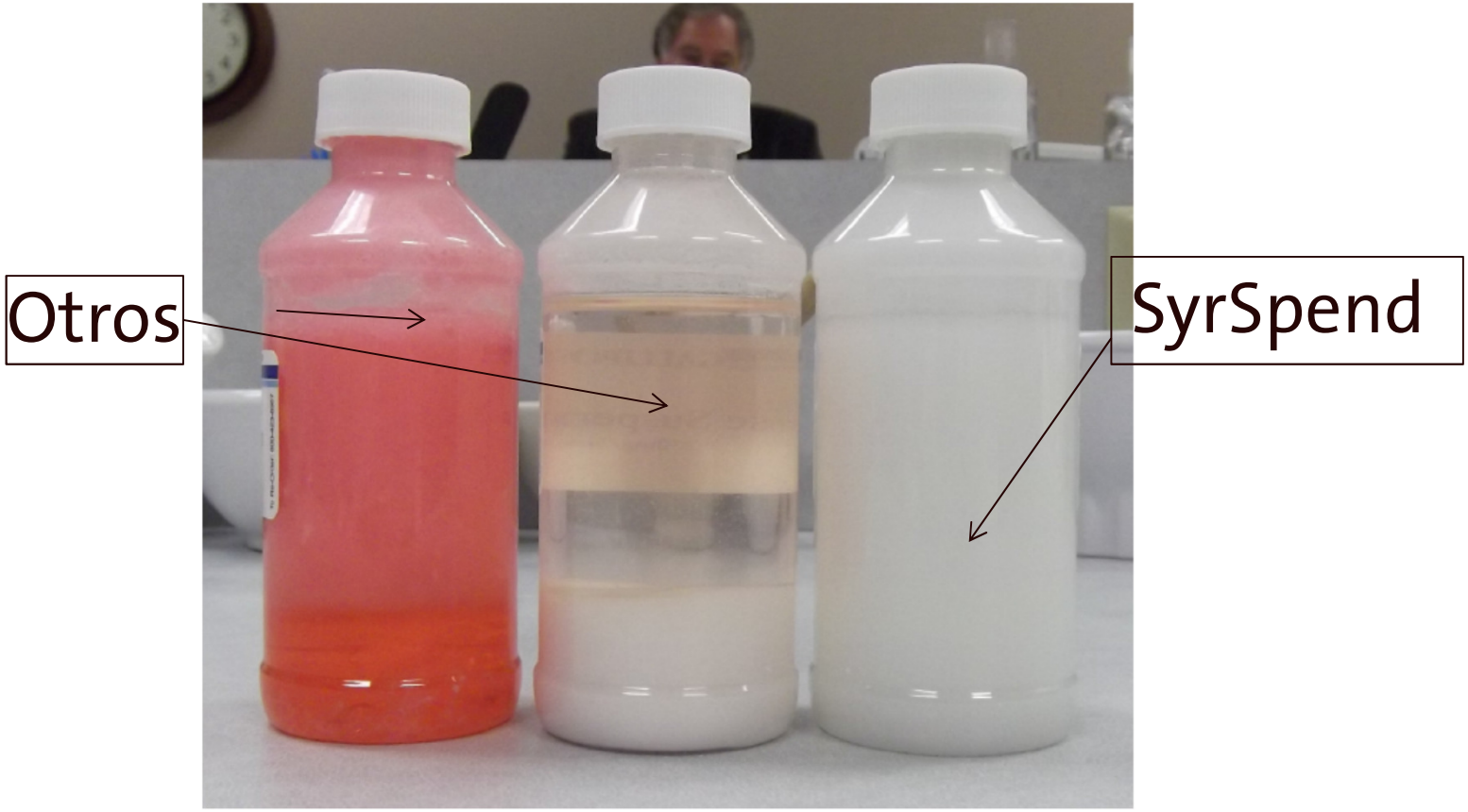
Tecnología Patentada Active Suspending Technology™

- Mínima sedimentación .
- Rápida homogeneización .
- Seguridad en la dosificación precisa y uniforme a lo largo de todo el tratamiento.
- Fácil de verter, medir y administrar.

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

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

SyrSpend® SF
Active Suspending Technology™



SEGURIDAD Las recomendaciones actuales sugieren evitar estos ingredientes :

			OTRAS MARCAS COMERCIALIZADAS				
INGREDIENTES	**RIESGOS**	**SYRSPEND® SF**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
Alcohol Bencílico	Acidosis metabólica, depresión respiratoria/nerviosa.	**NO CONTIENE**					SI CONTIENE
Carragenanos	Varios estudios en animales demuestran efectos tóxicos. Puede causar intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina e inhibición, daño gastrointestinal.	**NO CONTIENE**	SI CONTIENE	SI CONTIENE	SI CONTIENE		SI CONTIENE
Colorante	Reacciones alérgicas.	**NO CONTIENE**				SI CONTIENE	
Etanol	Efectos tóxicos, especialmente en niños y ancianos.	**NO CONTIENE**				SI CONTIENE	
Glicerol	Inflamación gastrointestinal, ulceración y diarrea. Elevado valor calórico.	**NO CONTIENE**	SI CONTIENE	SI CONTIENE	SI CONTIENE		
Parabenos	Hipersensibilidad. Efectos tóxicos probados en muchos estudios.	**NO CONTIENE**	SI CONTIENE	SI CONTIENE	SI CONTIENE		
Propilenglicol	Reacciones alérgicas, sobretodo en niños.	**NO CONTIENE**		SI CONTIENE			
Sorbitol	Elevada osmolalidad(*), diarrea.	**NO CONTIENE**	SI CONTIENE	SI CONTIENE	SI CONTIENE		SI CONTIENE
Sucrosa	Caries. No adecuada para diabéticos.	**NO CONTIENE**	SI CONTIENE		SI CONTIENE	SI CONTIENE	

(*)Osmolalidad

La gama SyrSpend ® SF **no contiene sorbitol**, lo que le confiere una baja Osmolalidad:

- **SyrSpend® SF** < 50 mOsm/kg

- **Ora-Plus®** 230 mOsm/kg
- **Ora-Sweet® SF** 2150 mOsm/kg
- **Ora-Sweet®** 3240 mOsm/kg

Una elevada osmolalidad puede resultar en malestar gástrico y diarrea

Excelente Compatibilidad

TABLA CON 85 PRINCIPIOS ACTIVOS(*)

11 ESTUDIOS ESTABILIDAD PUBLICADOS

85 PRINCIPIOS ACTIVOS :
FORMULACIONES PROBADAS
POR EQUIPO I+D DEL GRUPO FAGRON

(*) Documento Pdf Adjunto

SyrSpend® SF : Pacientes que se benefician

Los vehículos SyrSpend® SF son adecuadas para todos los pacientes, incluídos los siguientes grupos de pacientes vulnerables:

- Pacientes pediátricos
  - Neonatos
  - Lactantes
  - Niños
- Ancianos
- Pacientes hospitalizados
  - Pacientes discapacitados
  - Pacientes ingresados en unidades de terapia intensiva (UCI)
  - Pacientes alimentados por sonda nasogástrica
- Pacientes obesos y diabéticos
- Pacientes celíacos
- Intolerantes a la lactosa
- Pacientes con enfermedades neurológicas
- Pacientes que siguen una dieta cetogénica.

SYRSPEND® SF - Nueva gama de vehículos para la **formulación** de **suspensiones orales** con una **calidad superior**

SYRSPEND® SF LIQUID CHERRY	473 ml
SYRSPEND® SF ALKA 6,3 g/100ml	100 ml

!Ya disponible!

Formulación Magistral

CUIDADO DE LA PIEL INFANTIL

VI SYMPOSIUM RAFAEL ALVAREZ COLUNGA Sevilla – 10 Abril 2014

Carmen Bau
Directora técnica - Acofarma

"Primun non nocere"

PIEL INFANTIL

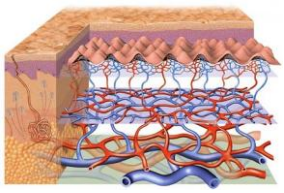
La piel del niño, y sobre todo la del recién nacido, tiene características especiales que la hacen diferente a la del adulto.

Entre el nacimiento y la madurez, la superficie de la piel aumenta siete veces y varias estructuras cutáneas sufren alteraciones anatómicas y funcionales en diferentes períodos de la vida.

La superficie corporal en relación al peso es cinco veces mayor en el niño que en el adulto, lo cual le confiere mayor permeabilidad a varias sustancias. Esto aumenta el riesgo potencial de toxicidad con agentes aplicados sobre la piel

PIEL INFANTIL

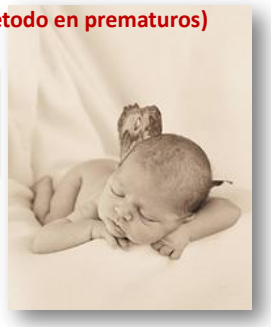
La piel infantil NO se encuentra dentro de un cuadro patológico de "piel sensible"



Desde el punto de vista físico la piel en el recién nacido es 40 a 60 por ciento más delgada → mayor permeabilidad a muchas sustancias.

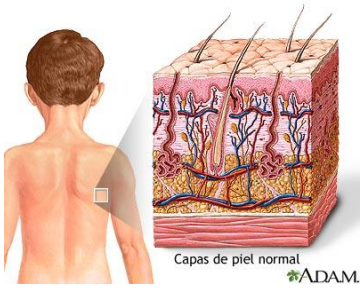
Esto aumenta el riesgo de toxicidad por agentes aplicados sobre la piel, por lo que los medicamentos que se administran en ella (cremas, pomadas, ungüentos, etc.) no pueden ser utilizados en la misma concentración y duración que en el adulto.

La piel más delgada → mayor pérdida de calor y agua (sobretodo en prematuros)



La piel es químicamente menos ácida, debido al ácido láctico y bajo contenido en ácidos grasos → disminuye su resistencia a agentes infecciosos y parasitarios.

pH del recién nacido = 6,35
A los pocos días el pH = 4,95



En cuanto a su función, destaca:

-**Insuficiente desarrollo de mecanismos defensivo: el desarrollo del sistema inmune (de defensa) es inmaduro todavía, lo que condiciona riesgo a contraer enfermedades de la piel de tipo infecciosas e inflamatorias.**

-**Las glándulas sebáceas son escasas**

Vernix caseoso

En el momento del nacimiento, la piel del recién nacido está recubierta por el vernix caseoso, una sustancia blanquecina y grasosa.

Según algunos autores, el vernix caseoso tiene una función protectora contra las infecciones,

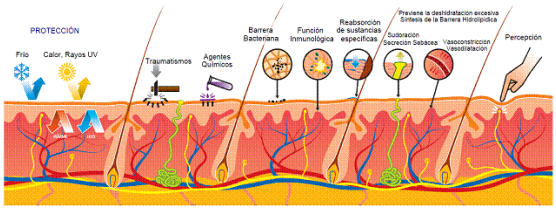
una función nutritiva de la piel y favorece la curación de lesiones cutáneas.

Se ha demostrado que la retención de vernix caseoso ayuda al desarrollo del manto ácido lipídico de la piel

EPIDERMIS

La epidermis del recién nacido es fina, inmadura y descama con facilidad en las 3 primeras semanas de vida.

Las células están menos cohesionadas entre sí y pueden desprenderse con mayor facilidad.



En los prematuros, la epidermis es aún más fina y frágil.

Formulación Magistral
acofarma
acofarma distribución, S.A.
GMP CERTIFIED

Capa CÓRNEA

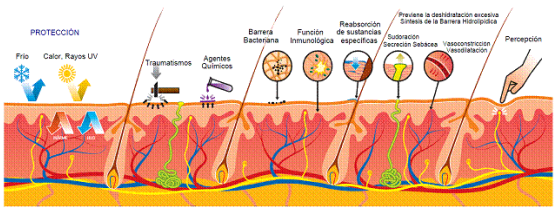
La capa más superficial de la epidermis es la capa córnea, que es responsable de la función de barrera de la piel.

En el RN a término y en el adulto, la capa córnea posee 10 a 20 capas.

El RN prematuro posee mucho menos capas de células en el estrato córneo, dependiendo de la edad gestacional.

La deficiencia del estrato córneo en el prematuro produce grandes pérdidas por evaporación de fluido y de calor en las primeras semanas de vida.

El RN prematuro necesita ambientes húmedos y un control del balance hidroelectrolítico para evitar hipernatremia y deshidratación



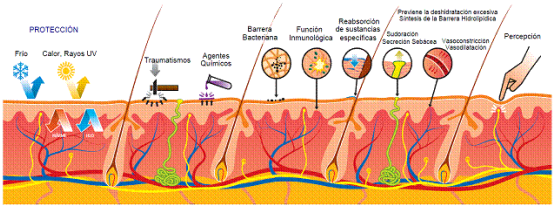
Formulación Magistral
acofarma
acofarma distribución, S.A.
GMP CERTIFIED

Capa CÓRNEA

La piel del niño presenta mayor contenido de agua que la piel del adulto y eso explica las diferencias en la turgencia y en la textura.

Sin embargo, este alto grado de hidratación también representa un inconveniente al permitir mayor permeabilidad y menor resistencia de la piel a los agentes externos.

Hay evidencia de la disminución de la función de barrera en el neonato prematuro, especialmente en aquellos con menos de 34 semanas de gestación, producida por la inmadurez anatómica de la epidermis y del estrato córneo.



La función de barrera normal parece desarrollarse en el prematuro al final de la 2ª o 3ª semana después del nacimiento

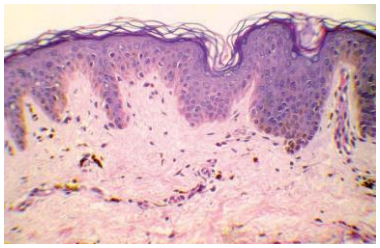
Formulación Magistral
acofarma
acofarma distribución, S.A.
GMP CERTIFIED

DERMIS

El espesor total de la dermis del RN a término es 4 veces menor que el del adulto y no está totalmente desarrollado en comparación con la dermis del adulto.

Las fibras de colágeno y elastina están presentes en menor cantidad, son más finas e inmaduras que en el adulto.

Los elementos vasculares y neurales también están menos organizados.



La propiedad viscoelástica de la dermis, que da a la piel su característica resistencia a la tensión y a la presión, se vuelve completamente funcional alrededor de los 2 años de edad cuando las fibras elásticas alcanzan su completo desarrollo.

Durante los primeros 6 meses de vida, la gran cantidad de agua contenida en la dermis compensa la falta de fibra elástica y reduce los efectos de la fuerza mecánica.

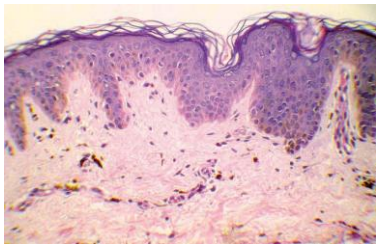
Formulación Magistral
acofarma
acofarma distribución, S.A.
GMP CERTIFIED

DERMIS

Los vasos sanguíneos de la piel están desorganizados hasta el 3º mes de vida.

Su inmadurez puede ocasionar formación de zonas eritematosas o particularmente pálidas.

Esa inmadurez vascular no es patológica y recobra su normalidad espontáneamente .



Cohesión entre dermis y epidermis

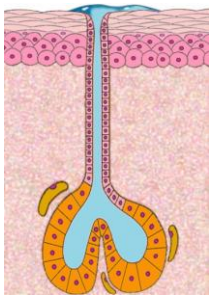
La unión dermo - epidérmica contiene fibrillas proteínicas que conectan esas dos capas de la piel.
En el RN, la adhesión dermo-epidérmica es más lábil, y existe una menor cohesión intercelular debido a la existencia de menos uniones intercelulares.
Por eso el RN está más predispuesto a presentar lesiones ampollosas traumáticas

Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

GLÁNDULAS SUPORÍPARAS

Son responsables de la transpiración y alcanzan su normalidad anatómica alrededor de la 28ª semana de gestación.

En el RN, las glándulas sudoríparas están presentes desde el nacimiento, pero como funcionan bajo control neurológico debido a la inmadurez del Sistema Nervioso Autónomo (SNA), sólo son funcionales a partir de la 3ª semana de vida.



La principal función de la producción del sudor es disminuir la temperatura de la piel cuando está excesivamente elevada.

Como el RN aún no tiene control del SNA, es incapaz de aumentar la producción de sudor y, por lo tanto, de regular la temperatura de la piel cuando la temperatura externa está elevada.

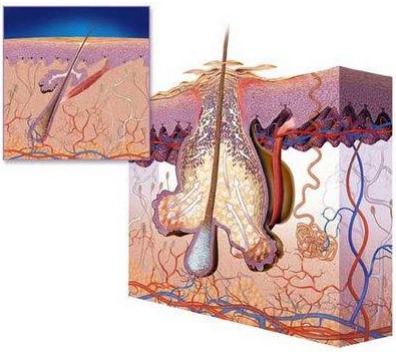
Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

GLÁNDULAS SEBÁCEAS

Son responsables de la producción del sebo.

Contribuyen a la formación del vernix caseoso entre el sexto y el noveno mes de gestación.

El sebo también hace parte de la formación del ácido lipídico de la piel.



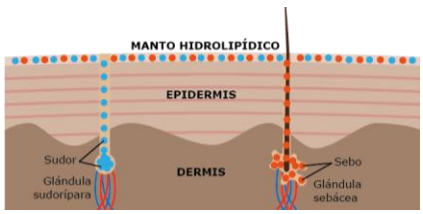
Las glándulas sebáceas son grandes al nacimiento y la cantidad de grasa de la superficie de la piel es alta, alrededor de 400g/cm2.

Las glándulas sebáceas tienen una alta velocidad de secreción del sebo en los neonatos, y esta actividad disminuye al terminar el primer mes para alcanzar un nivel estable al final del primer año.

Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

MANTO HIDROLIPÍDICO

Al nacimiento, las glándulas sudoríparas y sebáceas no funcionan plenamente y el manto hidro-lipídico, formado por la secreción de éstas, aún no está presente.



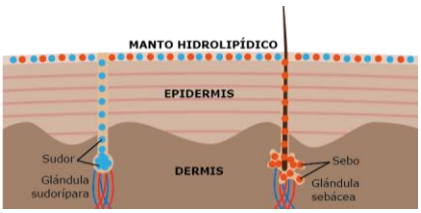
El manto hidro-lipídico es una película superficial sobre la epidermis que actúa como una sustancia hidratante natural, cuyas funciones son proteger la piel de la evaporación excesiva, evitando la sequedad, mantener la lubricación y proteger contra agentes externos y bacteriológicos.

Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

MANTO HIDROLIPÍDICO

Esa película está formada por una fracción hidrosoluble (agua) y una fracción liposoluble (lípidos).

La fracción acuosa está formada por agua y regula el pH cutáneo.
Los aminoácidos son los principales constituyentes.
Los primeros en aparecer en la piel del RN son: serina, alanina, glicocola, leucina, ácido aspártico, arginina, ácido glutámico, lisina, treonina, valina y fenilalanina.



La fracción liposoluble está compuesta en un 60% de glicéridos y ácidos grasos, quedando el resto representado casi únicamente por el escualeno, ceras esterificadas y ésteres de los esteroles.

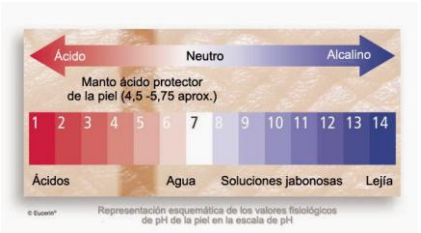
Formulación Magistral
acofarma
acofarma distribución, S.A.
GMP CERTIFIED

PH de la PIEL

Al nacimiento, la superficie de la piel puede ser neutra o relativamente alcalina.

En la mayoría de los RN, el pH es en promedio 6,34 inmediatamente después del nacimiento, disminuyendo hasta un 4,95 aproximadamente en 4 días.

El pH de la piel se vuelve ácido durante la primera semana de vida, sin embargo la estabilización de un pH similar al de los adultos ocurre en el primer mes de vida, con valores alrededor de 5,0.



Representación esquemática de los valores fisiológicos de pH de la piel en la escala de pH

El pH es el responsable de la integridad y la cohesión del estrato córneo del adulto.

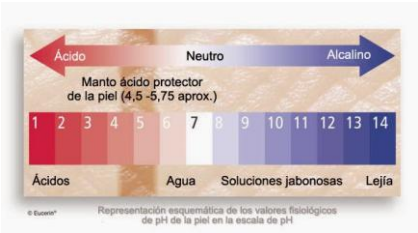
Por lo tanto el pH ácido protege la piel de una ruptura mecánica.

Formulación Magistral
acofarma
acofarma distribución, S.A.
GMP CERTIFIED

PH de la PIEL

La neutralización del pH de la epidermis provoca anormalidades funcionales, que incluyen aumento de la permeabilidad de la barrera y disminución de la cohesión e integridad del estrato córneo.

La reacción ácida de la piel se debe principalmente al ácido láctico en el sudor y, en menor grado, a los ácidos glutámico y aspártico de la epidermis. Este manto ácido interviene en la inhibición de la proliferación microbiana.



Representación esquemática de los valores fisiológicos de pH de la piel en la escala de pH

El manto hidro-lipídico y la acidez cutánea protegen la piel de las infecciones.
En el RN hasta las 2 semanas de vida, la acidez es débil, volviendo la piel menos resistente a las infecciones.
En los pliegues cutáneos (región cervical, axilas, regiones inguinales), el pH se mantiene alto, haciendo que estas áreas sean más sensibles a las infecciones.

Formulación Magistral
acofarma
acofarma distribución, S.A.
GMP CERTIFIED

PIGMENTACIÓN PIEL

En los primeros años de vida, la piel es hipopigmentada con menor número de melanocitos y la melanogénesis disminuida.

Eso significa que, en caso de exposición solar fuerte o prolongada, los niños no son capaces de producir suficiente melanina.

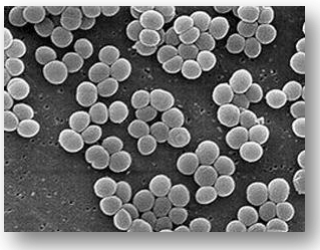
El ideal es evitar la exposición solar especialmente en los primeros 6 meses de vida, y mejor aun en el primer año de vida.

Formulación Magistral
acofarma
acofarma distribución, S.A.
GMP CERTIFIED

FLORA CUTÁNEA

Al nacimiento, la piel es estéril.

La colonización microbiana se inicia al momento del nacimiento, con bacterias que crecen en un estado de equilibrio que nos protege frente a otros organismos patógenos; por lo tanto, es importante mantener ese equilibrio.



Al final de la primera semana de vida, la piel es colonizada por bacterias no-patógenas (estafilococos coagulasa-negativa, estreptococos y micrococos).

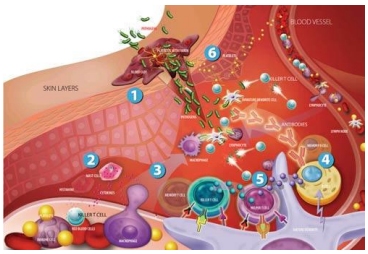
La presencia de esta flora no-patógena en la piel es considerada la mejor defensa del cuerpo humano contra la infección.

Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

SISTEMA INMUNOLÓGICO

El sistema inmunológico del niño se desarrolla progresivamente y no alcanza su madurez hasta los 9 años de edad.

Esto significa que el niño es más sensible a las infecciones y, teniendo en cuenta que la piel es su primera línea de defensa, no es capaz de defenderse y eliminar el agente infeccioso.



Algunos estudios han demostrado que la epidermis y la unión dermo-epidérmica del niño expresan los mismos antígenos de la piel del adulto.
Estudios han mostrado que estos antígenos son adquiridos durante la vida embrionaria, y ya están presentes al nacimiento.

Durante los años correspondientes a la infancia, la piel adquiere progresivamente las características estructurales y funcionales de la piel del adulto.

Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

CUIDADO COSMÉTICO

PIEL INFANTIL

Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

CUIDADOS GENERALES

La piel del recién nacido, y la piel de los niños hasta que está totalmente desarrollada debe de cuidarse de modo especial, empleando productos adecuados, no agresivos, no perfumados y de pH preferiblemente ácido.

-Se lesiona con facilidad

-Evitar ponerla en contacto con agentes que puedan dañarla

-Se recupera fácilmente

- La piel del niño, y sobre todo si está escoriada, absorbe productos que en el adulto no pasarían esta barrera natural.

Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

LA ROPA:

*** La ropa en contacto con la piel debe ser preferentemente de algodón y se evitará la lana.**

*** Ha de ser absorbente y no irritante.**

*** Se ha de lavar con jabones blandos y aclararla muy bien. Es muy importante que no lleve restos de jabón.**

*** Cuidar que el niño no se siente ni arrastre por alfombras de materiales inadecuados**

Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

EL BAÑO:

*** Contraindicados los jabones y detergentes que desgrasan la piel.**

*** Es preferible la ducha al baño.**
En caso de bañarlo → será lo más breve posible.

*** El agua no ha de estar muy caliente o fría, puede ocasionar reacciones adversas en la piel.**

*** Evitar los productos alcalinos. Se pueden usar: syndets, aceites para baño, preparados con urea, de avena y con ácidos grasos. Emplear agentes limpiadores que no reseque la piel – sobreengrasantes**

*** Se debe aplicar una crema o aceite sobre la piel para intentar reestructurar el manto hidrolipídico y las estructuras cutáneas**

Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

ELABORACIÓN

COSMÉTICOS OFICINALES

Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

EL BAÑO:

Los cosméticos de higiene cutánea eliminan de la piel :

* **Secreciones (Sudor y Sebo)**
* **Células queratinizadas y muertas de la capa córnea**
* **Suciedad del medio externo**
* **Restos de cosméticos empleados**

¿Como deben ser?

* **Afines a la piel**
* **No deslipidizantes**
* **No irritantes**
* **No sensibilizantes**
* **Respetar pH cutáneo**

Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

HIGIENE

60-85 % AGUA
Prod. Tensioactivo. Con alta concentración de agua

20-45 % TENSIOACTIVO PRIMARIO
Sustancia lavante que genera espuma: LSS
El LLS es altamente irritante

5-15 % TENSIOACTIVO SECUNDARIO
Sustancias menos lavantes pero menos irritantes.
Compensan el descenso de LSS
Estabilizan la espuma. P.Ej. Betainas

5-15 % TENSIOACTIVO TERCIARIO
Sustancias muy poco lavantes que disminuyen la irritación.
Poco espumantes. P.Ej. Cocoanfoacetatos

5-15 % ESPESANTES
Amidas de coco y Macrogoles (distintos PEG)
NaCl → Sal

1-5 % SUSTANCIAS FUNCIONALES
Sustancias con actividad cosmética

0,1-1% CONSERVANTES
Muy complejo el sistema conservante ya que los tensioactivos lo degradan

0,5-1% AROMAS
Enmascaran olores fuertes de los tensioactivos
Tienden a poseer notas frescas

Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

TENSIOACTIVOS: FÓRMULA GENERAL

Materia Prima	% p/p	Comentario
Tensioactivo Primario	**1-40 %**	Generalmente LSS (LESS). Se emplea al 20-40 % como agente limpiador. Se encuentra , comercialmente, diluido al 27 %. Reducir al formular espumógenos para bebés o infantiles
Tensioactivo Secundario	**1-15 %**	Tensioactivos menor poder espumante pero menos irritantes
Tensioactivo terciario, etc	**1-10 %**	Tensioactivos menor poder espumante pero menos irritantes
Emolientes	**0,5-5 %**	Mejoran la compatibilidad con el manto hidrolipídico y evitan la deslipidificación
Suavizantes, antiestáticos, etc	**0,1-5 %**	Sustancias auxiliares que varían en función al tipo de producto final: eliminan la energía estática, facilitan la peinabilidad, etc.
Agente reológico	**0,5-2 %**	Pueden ser de diversa naturaleza, NaCl que forma geles tipo "flan" y tiene una curva de espesamiento tipo curva de Gauss; PEG, Amidas de coco, Carbomeros, etc
Conservante	**0,05-0,7 %**	Mezclas de conservantes para garantizar la protección. Es necesario realizar test de eficacia de conservante ya que los tensioactivos suelen reducir mucho la eficacia de los conservantes
Sustancias funcionales	**0,1 – 15 %**	Dan funcionalidad al producto acabado
Perfume	**c.s.**	Debe tenerse en cuenta la previa solubilización del perfume
Agua destilada	**c.s.p.**	Agua desionizada con baja carga microbiana

Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

BASE ESPUMA HIGIENE ACOFAR

Formulación Magistral

acofarma
acofarma distribución, S.A.

GMP CERTIFIED

Una de las causas más importantes de los fracasos en los tratamientos dermatológicos es el empleo erróneo de cosméticos tanto de cuidado de la piel como de higiene.

Base preparada para que el farmacéutico pueda elaborar un cosmético personalizado complementario a cualquier tratamiento médico.

La mayoría de los cosméticos de higiene por sus características llevan tensioactivos de mayor o menor poder lavante e irritante que interfieren en los tratamientos dermatológicos y en las propias enfermedades cutáneas

Formulación Magistral

acofarma
acofarma distribución, S.A.

GMP CERTIFIED

Solución acuosa trasparente, ligeramente amarillenta, y totalmente traslúcida.

Solución tensioactiva extremadamente suave.

Sin parabenos, sin isotiazolonas (Kathon).

Sin perfume

Con pH óptimo para pieles sensibles o dañadas (6,3-6,7).

Permite la adición de entre 5-7 % de activos hidrosolubles.

*** La adición de activos cosméticos permite al farmacéutico personalizar la fórmula manteniendo todas las propiedades descritas.**

Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

Excelente base tensioactiva para la preparación de una espuma de higiene infantil.

Especialmente recomendada para la higiene de piel infantil, piel infantil sensible o dañada.

Excelente e imprescindible como producto de higiene de pieles con tratamientos dermatológicos.

Los cosméticos elaborados con esta base no requieren la adición de conservantes adiciones. El conservante empleado cumple criterio A de Farmacopea (Challenge test realizado según método de Farmacopea Europea 7ª ed.)

Base testada sobre piel humana. Sin poder irritante.

Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

Con Tensioactivos de bajísimo poder irritante que mantienen capacidad espumante y lavante.

Lo que confiere a la base unas excelentes características para limpiar las pieles mas sensibles o dañadas sin deslipidizarlas ni irritarlas.

Base con sustancias antiirritantes y emolientes que permiten mantener la estructura cutánea intacta, sin agredirla, o modificarla.

El sistema antioxidante/quelante empleado mantiene la espuma en las mejores condiciones incluso si se aplica en aguas duras.

El sistema quelante permite atrapar los iones metálicos de las aguas duras evitando su contacto con la piel.

BASE ESPUMA HIGIENE ACOFAR

- **Challenge test (Realizado en un Laboratorio autorizado. Barcelona, marzo 2012)**
- **Patch Test (Realizado en un Laboratorio autorizado. Barcelona, marzo 2012)**
- **Het Cam (Realizado en un Laboratorio autorizado. Barcelona, marzo 2012)**

Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

Ejemplos Fórmulas:

Fórmula básica de higiene pieles sensibles

Aloe Vera…… 6 %
Base Espuma Higiene Acofar……..c.s.p. 150 g

Fórmula higiene pieles frágiles y secas

Aloe Vera…… 2 %
Alantoina……0,1 %
Dexpantenol……1-3 %
Base Espuma Higiene Acofar……..c.s.p. 150 g

Formulación Magistral
acofarma
acofarma distribución, S.A.
GMP CERTIFIED

Ejemplos Fórmulas:

Fórmula higiene pieles infantiles

Hialuronato de sodio (sol.1%)……..1-2 %
Dexpantenol……1-5 %
Base Espuma Higiene acofar……..c.s.p. 150 g

Fórmula higiene pieles con problemas dermatológicos

Hialuronato de sodio (sol.1%)……..1 %
Bodyfensine……1-5 %
Base Espuma Higiene acofar……..c.s.p. 150 g

Formulación Magistral
acofarma
acofarma distribución, S.A.
GMP CERTIFIED

Ejemplos Fórmulas:

Fórmula higiene pieles sensibles con cicatrices

Hialuronato de sodio (sol.1%).....1 %
Dexpantenol.....5 %
Extracto glicólico Centella Asiática.....1-2 %
Base Espuma Higiene Acofar.....c.s.p. 150 g

Fórmula higiene pieles sensibles con inflamación

Extracto glicólico de Manzanilla.....2 %
Extracto glicólico de Regaliz.....1 %
Aloe Vera.....3 %
Base Espuma Higiene Acofar.....c.s.p. 150 g

Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

EMULSIONES O/W: FÓRMULA GENERAL

FASE O

Materia Prima	Cantidad	Comentario
Emulgente (base autoemulsionable)	**3-10 %**	Mezclas de ceras y emulgentes que forman es sistema emulsionante. En función a la dosis se obtiene leches o cremas
Emolientes no polares	**1-5-10 %**	Debe existir siempre una mínima cantidad para mantener un equilibrio. Parafina.
Emolientes medios (polaridad intermedia)	**1-5- 10 %**	Son los mayoritarios: MOD, Miristato de isopropilo, Isostearato de isostearilo, etc
Emolientes no grasos (polares)	**1-5 %**	Compensan el efecto graso, el de menor tacto graso es Isononyl isononanoate
Emolientes vegetales	**1-5 %**	Aceite de jojoba, de borraja, de caléndula, escualeno, etc. Actúan como sustancias funcionales
Siliconas	**1-8 %**	Mejoran el tacto, la extensibilidad y el color blanco de las emulsiones. Las de nueva generación dan tacto aterciopelado
Coemulgentes o agentes de consistencia	**0,5-2 %**	Generalmente cera o alcohol cetílico. Incrementan la viscosidad de las emulsiones, debido a que solidifican la fase oleosa de las mismas (tnato en emulsiones O/A como A/O). Mejoran el color blanco y la opacidad de las cremas

EMULSIONES O/W: FÓRMULA GENERAL

FASE W

Materia Prima	Cantidad	Comentario
Humectantes	**3-7 %**	Generalmente glicerina. Evitan la formación de una capa seca en los tarros por deshidratación. Efecto hidratante por captación de humedad exógena.
Agente estabilizante o agente reológico	**0,05-0,1 %**	Gelificar la fase externa estabiliza la emulsión, particularmente las de tipo O/A. Suelen emplearse coloides hidrófilos y con frecuencia se asocian 2 componentes de este tipo (p.ej. carbopol + goma Xantana). On, en pate responsables de la textura, sensación del producto una vez aplicado y de las propiedades reológicas del producto terminado.
Agua destilada	**c.s.p.**	Agua desionizada con baja carga microbiana

Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

EMULSIONES O/W: FÓRMULA GENERAL

FASE C

Materia Prima	Cantidad	Comentario
Sustancias funcionales	0,1 – 15 %	
Antioxidantes	c.s.	Si se trabaja con aceites vegetales es recomendable su incorporación
Conservantes	0,05-0,7 %	Mezclas de conservantes para garantizar la protección. Es necesario realizar test de eficacia de conservante ya que los emulgentes suelen reducir la eficacia de los conservantes
Perfume	c.s.	

Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

EMULSIONES O/W: FÓRMULA GENERAL

		I	II	III	IV	V	VI	VII
A	Emulium Delta	8.00	8,00	6.00	6.00	6.00	3,00	3.00
	Alcohol cetílico	1.00	-	-	1,00	1,00	-	1,00
	Parafina líquida	2.00	6,00	3,00	1,00	6,00	-	-
	MOD	4.00	4,00	2,00	2,00	3,00	5,00	-
	Vegetol oleoso caléndula	-	2,00	2,00	2,00	2,00	-	2,00
	Isostearato de isostearilo	-	-	-	1,00	-	1,00	5.00
	Isononyl isononanoate	2,00	-	4,00	2,00	-	5,00	5,00
	DC 245	2,00	4,00	2,00	2,00	2,00	2,00	4,00
B	Agua desionizada	c.s.p. 100						
	Phenonip	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
	Carbomer	-	-	0,25	0,10	0,25	0,1	0,1
	Glicerina	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
	TEA (99%)			c.s.p. pH 6,5-7				
C	Vitamina E, acetato	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
	Perfume	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.

Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

CREMA FACIAL

		%
A	Emulium Delta	6.00
	Alcohol cetílico	**2,00**
	Parafina líquida	**2,00**
	MOD	2,00
	Aceite Jojoba	2,00
	Silicona 7047 V-350	2,00
B	Agua desionizada	c.s.p. 100
	Conservante	C.s.
	Glicerina	5,00
C	Vitamina E, acetato	0,50
	Aceite de Borraja	2,00
	Perfume	c.s.

Crema Facial consistente atopia

		%
A	Emulium Delta	6,00
	Alcohol cetílico	1,00
	MOD	2,00
	Silicona 7047 V-350	2,00
B	Agua desionizada	c.s.p. 100
	Conservante	0,60
	Carbopol 940	0,15
	Glicerina	5,00
	Trietanolamina	c.s.p. pH 6,5-7
C	Vitamina E, acetato	0,50
	Bodyfensine	3,00
	Perfume	c.s.

Crema Facial ligera

Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

Bodyfensine®

Tripéptido que mantiene la piel sana

Estimula la expresión de las ß-defensinas

Protege la piel de los agentes externos

Dosis: 2-5%

Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

Bodyfensine®

Bodyfensine® es un **tripéptido que refuerza el mecanismo natural de defensa de la piel**, manteniendo el complicado equilibrio que caracteriza una **piel perfecta y sana**.

Refuerza el sistema inmunitario innato de la piel, estimulando la primera línea de defensa entre la piel y el medio ambiente.

Bodyfensine® protege la piel de la invasión microbiana y disminuye el riesgo de posibles infecciones por parte de agentes externos, como ocurre en la piel propensa al acné

Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

CREMA CORPORAL

		%
A	Emulium Delta	3,00
	MOD	5,00
	Aceite de caléndula	3,00
	Miristato isopropilo	1,00
	Aceite Jojoba	5,00
	Silicona 7047 V-350	2,00
B	Agua desionizada	c.s.p. 100
	Conservante	c.s.
	Carbopol 940	0,1
	Glicerina	5,00
	Trietanolamina	c.s.p. pH 6,5-7
C	Vitamina E, acetato	0,50
	Alcohol pantotenílico-D	5,00
	Perfume	c.s.

Body Milk

		%
A	Emulium Delta	3,00
	Alcohol cetílico	0,50
	Parafina líquida	3,00
	Aceite Jojoba	2,00
	Aceite de caléndula	2,00
	Silicona 7047 V-350	2,00
B	Agua desionizada	c.s.p. 100
	Conservante	c.s
	Carbopol 940	0,1
	Glicerina	5,00
	Trietanolamina	c.s.p. pH 6,5-7
C	Vitamina E, acetato	0,50
	Alcohol pantotenílico	5,00
	Perfume	c.s.

Body Milk nutritivo

Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

EMULSIONES W/O: FÓRMULA GENERAL

FASE O

Materia Prima	% en peso	Comentario
Emulgente (base autoemulsionable)	3-10 %	Mezclas de ceras y emulgentes que forman eL sistema emulsionante. En función a la dosis se obtieneN leches o cremas
Emolientes no polares	1-5 %	Debe existir siempre una mínima cantidad para mantener un correcto equilibrio. Ej.: Parafina.
Emolientes medios	1-5-10 %	Son los mayoritarios: MOD, Miristato de isopropilo, Isostearato de isostearilo, etc
Emolientes no grasos	1-5 %	Compensan el efecto graso, el mejor es Isononyl isononanoate
Emolientes vegetales	1-3 %	Aceite de jojoba, de borraja, de caléndula, escualeno, etc. Actúan como sustancias funcionales
Siliconas	1-5 %	Mejoran el tacto, la extensibilidad y el color blanco de las emulsiones. Las de nueva generación dan tacto aterciopelado al preparado una vez aplicado.

Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

EMULSIONES W/O: FÓRMULA GENERAL

FASE W

Materia Prima	% en peso	Comentario
Humectantes	3-7 %	Generalmente glicerina. Evitan la formación de una capa seca en los tarros por deshidratación. Actuan como hidratantes por captación de agua exógena.
NaCl; $MgSO_4 \cdot 7H_2O$	0,05-0,1 %	Las sales son necesarias para mejorar la estabilidad de las emulsiones de fases externa oleosa
Agua destilada	c.s.p. 100	Agua desionizada con baja carga microbiana

Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

EMULSIONES W/O: FÓRMULA GENERAL

FASE C

Materia Prima	% en peso	Comentario
Emolientes vegetales	**1-3 %**	Aceite de jojoba, de borraja, de caléndula, escualeno, etc. Actúan como sustancias funcionales
Sustancias funcionales	**0,1 – 15 %**	Mejor si son liposolubles
Antioxidantes	**c.s.**	Si se trabaja con aceites vegetales es recomendable el uso de antioxidantes
Conservante	**0,05-0,7 %**	Mezclas de conservantes para garantizar la protección. Es necesario realizar test de eficacia de conservante ya que los emulgentes suelen reducir la eficacia de los conservantes
Perfume	**c.s.**	

Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

Crema Protectora para BEBE

		%
A	**Base 2230 WO**	10,0
	Vitamina E	1,0
	Aceite Almendras dulces	10,0
	ZnO	5,0
	Aceite Rosa Mosqueta	2,0
B	**Glicerina**	5,0
	NaCl	1,0
	Digluconato clorhexidina (sol. 20%)	0,04
	Alantoina	0,5
	Extracto de manzanilla	3,0
	Conservante	c.s.
	Agua desionizada	c.s.p. 100

Formulación Magistral acofarma acofarma distribución, S.A. GMP CERTIFIED

Formulación Magistral

GMP CERTIFIED

Gracias por su atención

FORMULACIÓN MAGISTRAL
TERAPIA INDIVIDUALIZADA

Formulación Magistral

acofarma
acofarma distribución, S.A.

GMP CERTIFIED

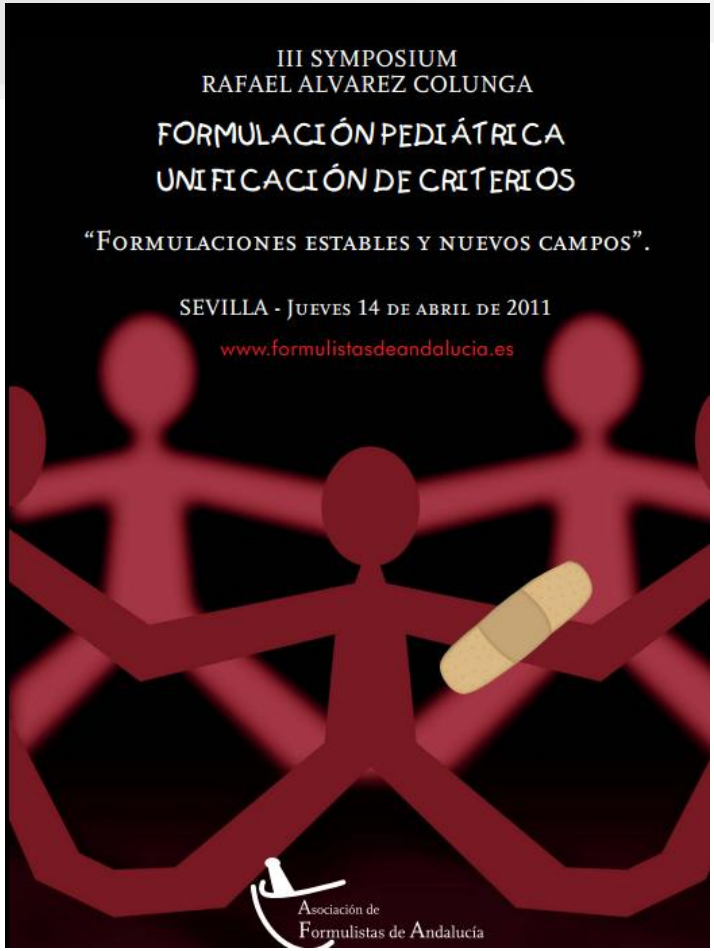
NUEVAS FORMULACIONES EN TERAPIA METRONOMICA

Marta García
S. Farmacia. H.V.S. Toledo. 10 Abril 2014

NUEVAS FORMULACIONES EN TERAPIA METRONOMICA

- Hace 3 años…
- Un breve recordatorio
- Fármacos formulados en metronómica
- Nuestra experiencia
- Nuevas formulaciones
- Conclusiones

Hace 3 años…



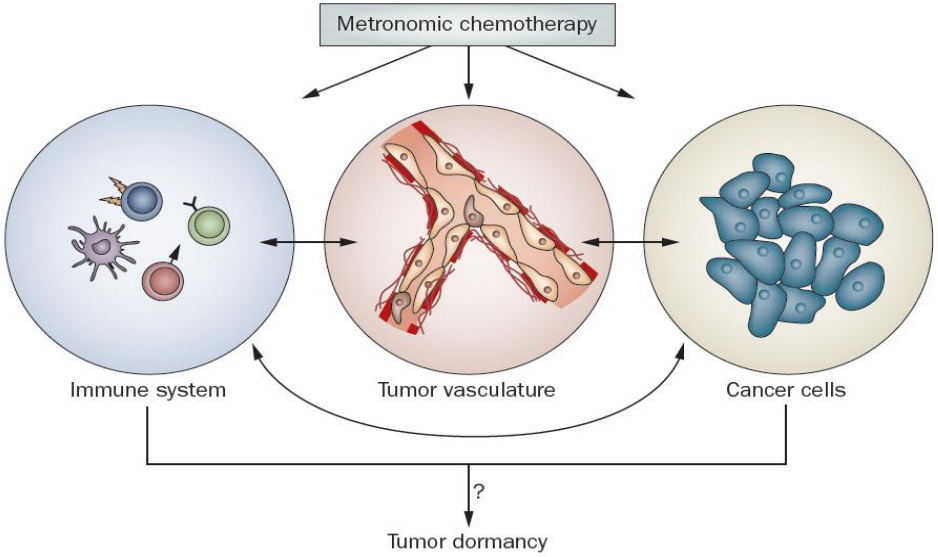
16.00 – 16.30 horas: Formulación magistral en oncología pediátrica.

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

- **TERAPIA METRONOMICA**
- **FORMULACIONES UTILIZADAS**
- **PACIENTES TRATADOS**
- **EXPERIENCIA**

Un breve recordatorio…

- Metronómica: "menos es más…"
- Mecanismo de acción triple:
  - Antiangiogénico
  - Modulador de la respuesta inmunitaria
  - Antitumoral directo



Fármacos utilizados

- **ETOPOSIDO** (50 mg/m^2/día en dos tomas)
  - Vepesid® 50 mg, 100 mg cápsulas blandas
  - Etopósido® vial 20 mg/ml intravenoso u oral

- **ISOTRETINOINA** (100 mg/m^2/día o 5.33 mg/kg/día en <12 kg repartido en dos tomas)
  - Isotretinoína cápsulas blandas 5 mg, 10 mg, 20 mg

- **CICLOFOSFAMIDA** (2,5 mg/kg/día repartido en dos tomas)
  - Genoxal® 50 mg grageas
  - Genoxal® 1 g, 200 mg, viales intravenosos

- **TEMOZOLAMIDA** (90 mg/m^2/día repartido en dos tomas)
  - Temozolamida cápsulas 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg

- **TOPOTECAN** (0,8 mg/m^2/día en toma única diaria)
  - Topotecan® 1 mg/ml vial intravenoso
  - Hycamtin ® 0,25mg, 1 mg cápsulas

- **CELECOXIB** (100-400 mg/día)
  - Celecoxib cápsulas gelatina dura 100 mg, 200 mg

Fármacos formulados

- **Individualización de los tratamientos.**
- **Mejora manipulación padres** (etopósido, topotecan, isotretinoína...)
- **Adaptación necesidades del paciente**:
  - Dificultades de deglución:
    - Edad (soluciones, suspensiones > cápsulas, comprimidos): temozolamida
    - Disminuir nº comprimidos/cápsulas (isotretinoína, temozolamida)
  - Aversión colores, sabores… (+ colorante, + edulcorante)

Fármacos formulados

FARMACO	FORMULA MAGISTRAL	COMPOSICION Y ESTABILIDAD
ISOTRETINOINA	Cápsulas gelatina dura con la dosis individualizada	Ácido 13 cis retinoico + Lactosa en cápsulas gelatina dura *T. estabilidad: 3 meses, nevera, protegido de la luz.*
TEMOZOLAMIDA	Temozolamida 10 mg/ml suspensión oral	Temozolamida (cápsulas) 500 mg + Povidona K30 250 mg + ácido cítrico 25% c.s. ph<5 + Carboximetilcelulosa 1% /Jarabe simple 1:1 c.s.p. 50 ml *T. estabilidad: 60 días, nevera, protegido de la luz.* Temozolamida (cápsulas) 500 mg + Ora Plus®/Ora Sweet® 1:1 c.s.p 50 ml *T. estabilidad: 60 días, nevera, protegido de la luz.*
TOPOTECAN	Topotecan 1 mg/ml solución oral en jeringas	Acondicionamiento del contenido del vial en jeringas de administración oral. *T. estabilidad: 22 días, nevera, proteger de la luz.*

Fármacos formulados

FARMACO	FORMULA MAGISTRAL	COMPOSICION Y ESTABILIDAD
CICLOFOSFAMIDA	Ciclofosfamida 10 mg/ml solución oral	Ciclofosfamida (Genoxal® vial) 1 g + Suero fisiológico 50 ml + (jarabe simple c.s.p. 100 ml o Ora Plus® c.s.p 100 ml) *T. estabilidad: 56 días, nevera, protegido de la luz.*
ETOPOSIDO	Etoposido 10 mg/ml solución oral	Etoposido (vial) 100 mg, Suero fisiológico c.s.p. 10 ml *T. estabilidad: 22 días, temperatura ambiente, protegido de la luz.*
CELECOXIB	Celecoxib 10 mg/ml suspensión oral	Celecoxib (cápsulas) 600 mg + Ora Blend® c.s.p. 60 ml *T. estabilidad: 90 días, temperatura ambiente o nevera, protegido de la luz.*

Nuestra experiencia: 2 años

COMPLEJO HOSPITALARIO DE TOLEDO

HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD

Avda. Barber, 30. 45004 Toledo. Teléfono 925 269200

sescam

SOLICITUD DE MEDICACIÓN METRONÓMICA

DATOS DEL PACIENTE

NOMBRE Y APELLIDOS:

NHC:

FECHA: / /

Peso (kg):

Talla (cm):

Superficie corporal (m2):

Iniciará nueva semana de tratamiento el día: / /

Escriba la dosis de fármaco que desee prescribir y marque con una cruz las semanas de tratamiento que correspondan:

COMBINACIONES	POSOLOGIA INDIVIDUALIZADA	SEMANAS
ETOPOSIDO 50 mg/m2/día ISOTRETINOINA 100 mg/m2/día ó 5,55 mg/kg/día si < 12 kg	Etopósido: Isotretinoína:	☐ Semana 1-3 ☐ Semana 19-21 ☐ Semana 37-39
CICLOFOSFAMIDA 2,5 mg/kg/día CELECOXIB 200 mg/día	Ciclofosfamida: Celecoxib: 200 mg/día	☐ Semana 4-6 ☐ Semana 22-24 ☐ Semana 40-42
TEMOZOLAMIDA 90mg/m2/día ISOTRETINOINA 100 mg/m2/día ó 5,55 mg/kg/día si < 12 kg	Temozolamida: Isotretinoína:	☐ Semana 7-9 ☐ Semana 25-27 ☐ Semana 43-45
TOPOTECAN 0,3 mg/m2/día CELECOXIB 200 mg/día	Topotecan: Celecoxib: 200 mg/día	☐ Semana 10-12 ☐ Semana 28-30 ☐ Semana 46-48
CICLOFOSFAMIDA 2,5 mg/kg/día ISOTRETINOINA 100 mg/m2/día ó 5,55 mg/kg/día si < 12 kg	Ciclofosfamida: Isotretinoína:	☐ Semana 13-15 ☐ Semana 31-33 ☐ Semana 49-51
TEMOZOLAMIDA 90mg/m2/día CELECOXIB 200 mg/día	Temozolamida: Celecoxib: 200 mg/día	☐ Semana 16-18 ☐ Semana 34-36 ☐ Semana 52-54

La prescripción deberá realizarse al Servicio de Farmacia como mínimo con 24 horas de antelación a la dispensación de la medicación.

FIRMA MEDICO:

Nuestra experiencia: 2 años

- 6 pacientes en tratamiento (2-13 a): 2 gliomas bajo grado recidivado, 1 rabdoide, 3 meduloblastomas.
- Mediana tratamiento 98 semanas (6-115 semanas).
- 3 suspensiones de tratamiento: 1 traslado (6 semanas), 1 recidiva (24 semanas), 1 estabilización de la enfermedad (91 semanas)
- 3 continuan tratamiento: 2 respuesta radiológica, 1 estabilización de la enfermedad.
- Efectos adversos: trombopenia (14 episodios, 3 pacientes), neutropenia (3 episodios, 1 paciente) y vómitos (2 episodios, 2 pacientes)
- Reducciones de dosis: TMZ (40%), VP16 (40%), CF (50%) y TOP (20%).

Atención farmacéutica

- Conocimiento protocolos
- Tramitación fármacos FFT.
- Elaboración: Búsqueda de la FM, Procedimientos de elaboración y manipulación
- Dispensación
- Información al paciente (oral + escrita): 1ª visita, cambios de tratamiento.
- Recogida medicamentos caducados, sobrantes.

Atención farmacéutica

- 20 informes FFT.
- 91 dispensaciones.
- 5.260 unidades de formas farmacéuticas (1.596 – 30,34% FM).
- 13 modelos trípticos informativos diferentes.
- Coste directo: 56.563 €

Esquemas publicados

KIERAN 2005

STEMPAK 2006

CHOI 2008

MINTURN 2011

Table 2 Various metronomic chemotherapy regimens used in pediatric malignancies

Metronomic chemotherapy regimens with dosages and schedule *	Indications	Number of patients
• Oral Thalidomide 3mg/kg continuously • Oral Celecoxib 100 mg BID continuously • Oral Etoposide 50 mg/m^2/d q 21 d alternate with • Oral Cyclophosphamide 2.5mg/kg/d q21 d	Various progressive tumors	20
• Inj Vincristine 1.5 mg/ m^2 on days 1, 8, 15, and 22 • Oral Cyclophosphamide 25 mg /m2 on days 1 to 21 • Oral Methotrexate 15 mg/m2 on days 21 to 42, followed by a 1-wk break	Various progressive tumors	12
• Inj vinblastine 1 mg/m^2 3 times a wk / wk • Oral Celecoxib 250 mg/m^2 BD continuously • Oral Cyclophosphamide 30 mg/m^2 continuously	Various progressive tumors	33
• Oral Celecoxib *100 mg BD for 21 d alternating with combination of Oral Retinoic acid 100mg/m^2 BD for 21 d Oral Etoposide 50 mg/m^2 BD for 21 d Oral Temozolamide 90 mg/m^2 for 21 d Oral Cyclophosphamide 2.5 mg/kg/d for 21 d	Progressive brain tumors	10
• Oral Topotecan 0.8 mg/m^2/d for 21 consecutive days repeated every 28 d.	Recurrent childhood brain tumors	26

* Regimens are continued till progression of cancer

Bahl et al. Metronomic Chemotherapy in Progressive Pediatric Malignancies: Old Drugs in New Package. Indian J Pediatr DOI 10.1007/s12098-012-0759-z

Nuevas formulaciones…

A Phase II Trial of a Multi-Agent Oral Antiangiogenic (Metronomic) Regimen in Children With Recurrent or Progressive Cancer

Medication	Dosing schedule
Continuous	
Thalidomide	Start at 3 mg/kg (rounded to nearest 50 mg) daily Increase dose weekly by 50 mg as tolerated to 24 mg/kg (max 1,000 mg) daily
Celecoxib	<20 kg: 100 mg twice daily 20–50 kg: 200 mg twice daily >50 kg: 400 mg twice daily
Fenofibrate	90 mg/m^2 (max 200 mg) daily
Alternating 21 day cycles	
Etoposide	50 mg/m^2 daily for 21 days
Cyclophosphamide	2.5 mg/kg (max 100 mg) daily for 21 days

Patients with history of significant myelosuppression with prior therapy initiated etoposide at 35 mg/m^2 day and escalated to 50 mg/m^2 as tolerated.

TABLE III. Clinical Outcomes by Disease Strata

Stratum	N	Best response					Completed 27 weeks therapy
		CR	PR	SD	PD	NE	
High grade glioma	21	—	1	7	13	—	1 (5%)
Ependymoma	19	—	2	10	7	—	7 (37%)
Low grade glioma	12	—	4	5	3	—	7 (58%)
Bone tumors	12	—	—	1	10	1	—
Medulloblastoma/PNET	8	1	1	1	5	—	1 (13%)
Leukemia	4	—	—	1	3	—	—
Neuroblastoma	3	—	—	2	1	—	1 (33%)
Miscellaneous	18	—	4	9	5	—	7 (39%)
Miscellaneous CNS Tumors	9	—	3	5	1	—	5(56%)
Miscellaneous non-CNS tumors	9	—	1	4	4	—	2(22%)

CNS, central nervous system; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; NE, not evaluable. One patient with anaplastic glioneuronal tumor (miscellaneous CNS tumors strata) and best response SD sustained a CR during continuation therapy.

101 pacientes

25% completaron tratamiento 27 semanas

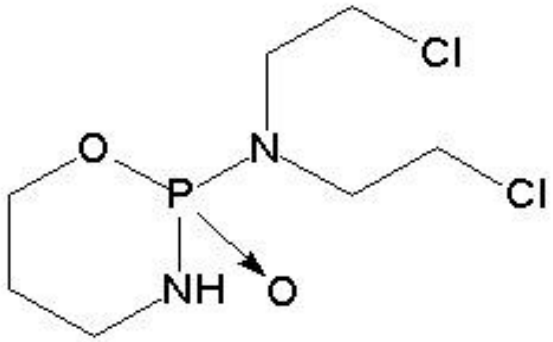
37% ependimomas, 58% gliomas bajo grado

ETOPOSIDO

- **MECANISMO ACCION:** inhibición de la topoisomerasa II reversible.
- **FARMACOCINETICA:** variable absorción oral. Mejor biodisponibilidad a bajas dosis.
- **DOSIS:** 50 mg/m^2/día oral durante 21 días.
- **SEGURIDAD:** pérdida de apetito, caída del pelo, náuseas, vómitos, irritación e inflamación de la mucosa bucal, alteraciones coagulación, fiebre.
- **ADMINISTRACIÓN:** directamente del vial o a 10 mg/ml diluido en SF. Estomago vacío. Diluir en zumo (estable 3 h).

CICLOFOSFAMIDA

- MECANISMO ACCION: agente alquilante.
- DOSIS: 2,5 mg/kg/día repartido en 2 tomas durante 21 días.
- ADMINISTRACIÓN: después de comidas para minimizar irritación gástrica. No interfiere con comidas. FM ciclofosfamida 10 mg/ml sol oral.



CELECOXIB

- **MECANISMO ACCION:** inhibidor COX-2 (expresa en células inflamatorias, tumorales y vasos de nueva formación).
- **FARMACOCINETICA:** mayor exposición a concentraciones antiangiogénicas plasmáticas si administración después de comidas.[1]
- **DOSIS:** 100 mg - 400 mg/12 h según peso.[3]
- **SEGURIDAD:** niños con exposición a dosis 10 veces superior (CYP2C9), no toxicidad.[1]
- **ADMINISTRACIÓN:** Después de comidas. Vaciar la cápsula y mezclar con líquido justo antes de la administración.[2]

1. *Stempak et al. A pilot pharmacokinetic and antiangiogenic biomarker study of celecoxib and low-dose metronomic vinblastine or cyclophosphamide in pediatric recurrent solid tumors. J Pediatr Hematol Oncol 2006, 28(11):720-728*
2. *Choi et al. Feasibility of metronomic maintenance chemotherapy following high dose chemotherapy for malignant central nervous system tumors. Pediatric Blood Cancer 2008;50:970-975*
3. *Robison et al. A phase II trial of a multi agent oral antiangiogenic metronomic regimen in children with recurrent or progresive cancer. Pediatr Blood Cancer 2013, sep*

TALIDOMIDA

- **MECANISMO ACCION:** modula concentraciones IFN gamma e inhibidor del TNF alfa. Regula IL10, IL12, COX-2.
- **DOSIS:** 3 mg/kg redondeando a 50 mg y subiendo semanalmente de 50 en 50 mg hasta máximo 24 mg/kg/día o 1.000 mg/día (atenuación efecto sedante).[1]
- **SEGURIDAD:** plan gestión riesgos, trombopenia, tromboembolismos, neutropenia, neuropatía periférica.
- **ADMINISTRACIÓN:** con/sin alimentos. Al acostarse. Talidomida 20 mg/ml suspensión oral en oraplus:orasweet; 35 días N.[2]

1. Robison et al. A phase II trial of a multi agent oral antiangiogenic metronomic regimen in children with recurrent or progresive cancer. Pediatr Blood Cancer 2013, sep

2. Kraft S, Jhonson C, Tyler R. Stability of an extemporaneously prepared thalidomide suspension. Am J Health Syst Pharm 2012, 69:56-58

- **Problemática en pacientes con dificultades de deglución de formas sólidas:** dosis crecientes, suspensión oral 20 mg/ml.
- **Disponibilidad en el mercado:**
  - Talidomida Celgene 50 mg cápsulas: excipientes almidón pregelatinizado, estearato de magnesio.
  - Tramitación como uso compasivo. Elevado coste.
- **Formulación magistral:**
  - Bibliografía suspensión oral a partir de cápsulas.
  - Elaboración a partir de materia prima: estudios de estabilidad??

J Pharm Pharm Sci (www.cspsCanada.org) 16(3) 441 - 455, 2013

Liquid Dosage Forms Extemporaneously Prepared from Commercially Available Products – Considering New Evidence on Stability

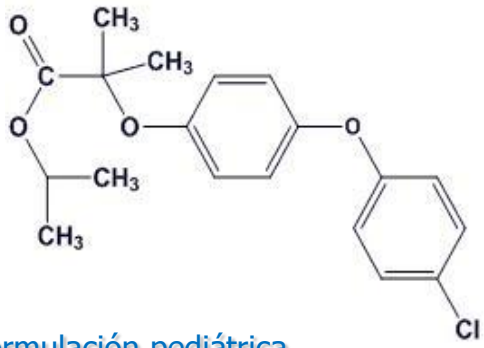
Alison Haywood [1] and Beverley D Glass [2]

[1] School of Pharmacy, Griffith Health Institute, Griffith University, Gold Coast, Australia. [2] School of Pharmacy and Molecular Sciences, James Cook University, Townsville, Australia.

					22ºC.	
Tacrolimus (34)	1b	2a, 2b	Vehicle: sterile water, 1:1 Ora-Sweet: Ora-Plus.	3b (amber)	4a. 1 mg/mL suspension was stable for 4 months at 23-26ºC.	
Tadalafil (35)	1a	2a, 2b	Vehicle: 1:1 Ora-Sweet: Ora-Plus.	3b (amber)	4a. 5 mg/mL suspension was stable for 91 days at 23-25 ºC.	
Temozolomide (36)	1b	2a, 2b	2 vehicles: citric acid, povidone K-30, 1:1 Ora-Sweet: Ora-Plus; and citric acid, povidone K-30, 1:1 Ora-Sweet SF: Ora-Plus.	3b (amber)	4a. 10 mg/mL suspensions were stable for 60 days at 4 ºC.	Storage at 23 ºC accelerated degradation of the API.
Thalidomide (37)	1b	2d	Vehicle: 1:1 Ora-Sweet: Ora-Plus.	3b (amber)	4a. 20 mg/mL suspension was stable for 35 days at 3-5 ºC.	Caregivers administering the liquid should avoid contact with the skin. Wear gloves and a mask when compounding.
Thalidomide (38)	1b	2d	Vehicle : tragacanth mucilage, sorbitol compound syrup, benzoic acid 5% solution, citric acid, distilled water.	Amber bottles	4a. 10 mg/mL suspensions were stable for 31 days at 21-23 ºC.	See warnings above regarding protective measures.
Thioguanine (39)	1a	2a	3 vehicles: Simple syrup and methylcellulose; Ora-Sweet and Ora-Plus; and 2nd vehicle + ascorbic acid.	3a (amber)	20 mg/mL suspensions were stable for 63 days at 19-23 ºC. pH increased over the study period.	Addition of antioxidant (0.1% ascorbic acid) was not effective in consistently increasing shelf-life.
Vancomycin (40)	1d	2a, 2b	Vehicle: SyrSpend SF	3b (amber)	50 mg/mL suspension was stable for 90 days at 2-8 ºC.	Vehicle is ethanol- and sorbitol-free.
Venlafaxine (41)	1b	2d	2 vehicles: 1:1 Ora-Sweet: Ora-Plus; and Simple syrup.	3b (amber)	4a. 15mg/mL suspension was stable for 28 days at 5 ºC and 23 ºC.	The capsules were a slow release dosage form. Capsule microspheres were ground to a powder.
Venlafaxine (42)	1a	2a, 2b	Vehicle: 1:1 Ora-Sweet: Ora-Plus.	3a (amber)	4a. 5mg/mL suspension was stable for 15 days at 4 ºC and 10 days at 22-28 ºC.	

FENOFIBRATO

- **MECANISMO ACCION:** agonista alfa PPAR.
- **DOSIS:** 90 mg/m^2 (máx. 200 mg/día)
- **ADMINISTRACIÓN:** una vez al día después de una de las principales comidas. La absorción aumenta con las comidas.
  - Cápsulas duras de 160 mg
  - Cápsulas duras de 200 mg
  - Comprimidos recubiertos peliculares 160 mg.



FENOFIBRATO

- Ausencia de materia prima comercializada.
- Alternativas comercializadas:
  - Comprimidos recubiertos 160 mg: se deben tragar enteros, sin masticar.
  - Cápsulas 160 mg: macrogolglicéridos de lauroilo, polietilenglicol, hidroxipropilcelulosa, carboximetilalmidón de sodio.
  - Cápsulas 200 mg: lactosa, laurilsulfato sódico, almidón pregelatinizado de maíz, crospovidona, talco, sílice coloidal anhidra, estearato magnésico.
- Consulta autor artículo.

REDOSIFICACION DE CAPSULAS 200 MG EN CAPSULAS CON DOSIS INDIVIDUALIZADA

COMPLEJO HOSPITALARIO DE TOLEDO
HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD
Avda. Barber, 30. 45004. Toledo. Teléfono 925 269200

sescam

NOMBRE:	Fenofibrato 60 mg cap
FORMA FARMACÉUTICA: cápsulas	Nº 144 HVS

COMPONENTES DE LA FÓRMULA	CANTIDAD	UNIDADES
Fenofibrato (Fenofibrato® TEVA 200 mg cápsulas)	30	cap
Dextrinomaltosa c.s.p.	27	ml
Riboflavina	50	mg
Cápsulas verdes nº 3	100	cap

MODUS OPERANDI:

1.- Abrir las cápsulas de fenofibrato y vaciar su contenido en una probeta de 50 ml. El volumen que ocupan las 30 cap de fenofibrato 200 mg TEVA es de aproximadamente 20 ml.
2.- Añadir dextrinomaltosa compactando hasta alcanzar un volumen de 27 ml.
3.- Pesar 50 mg de riboflavina.
4.- Incorporar al mortero el contenido de la probeta y la riboflavina y mezclar uniformemente. Pesar el polvo total obtenido para efectuar posteriormente el control de uniformidad de masa.
5.- Rellenar el capsulero según PN/L/PG/016/01.
6.- Envasar en frasco de plástico topacio.
***Utilizar sólo Fenofibrato TEVA 200 mg cápsulas porque es la única presentación cuyos exci**
permiten la redosificación del polvo contenido.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS, QUÍMICAS Y GALÉNICAS DEL PREPARADO:

No procede.

ETIQUETADO, CADUCIDAD Y CONSERVACIÓN:

Caducidad: 3 meses.
Conservación: Temperatura ambiente
Proteger de la luz.
Envasado: Frasco de plástico topacio.

FENOFIBRATO
Paciente:
Lote:
Caducidad:
Servicio de Farmacia.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Se reenvasa en dosis metronómicas para pacientes pediátricos en tratamiento metronóm
cerebrales. Efecto antiangiogénico potenciador de los inhibidores de la COX-2 (celecox

INFORMACIÓN AL PACIENTE:

Las cápsulas se pueden abrir y administrar su contenido en una comida o en un líquido.
estómago lleno después de una de las principales comidas del día. No sacar del envase
proteger las cápsulas de la luz.

BIBLIOGRAFÍA:

Robison NJ et al. A phase II trial of a multi-agent oral antiangiogenic (metronomic) regimen in children with recurrent or progressive cancer. Pediatr Blood Cancer. 2013 Oct 4. doi: 10.1002/pbc.24794. [Epub ahead of print]

Actualizado Noviembre 2013

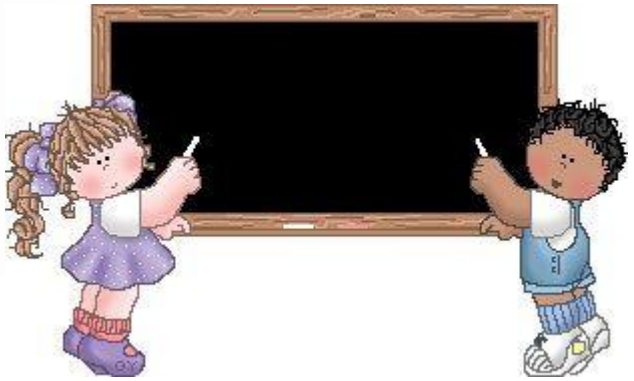
Resultados

- 2 pacientes desde octubre 2013: 1 ependimoma (varón, 4 años), 1 meduloblastoma (varón, 8 años).
- Semanas de tratamiento: 21 y 18 semanas, respectivamente.
- 1.072 unidades de FF dispensadas: 49,3% FM.
- Coste: 34.180 €
- Toxicidad: 2 y 1 episodios de neutropenia, respectivamentente; somnolencia tras subida dosis talidomida, 1 evento tromboembólico.
- Resultados: enfermedad estable en ambos pacientes.

PROXIMAMENTE...

- Otros antiangiogénicos: ácido zoledrónico, fluvastatina.
- Medulobastoma recaida: + BVZ i.v. 10 mg/kg/bisemanal + citarabina liposomal 25-50 mg/4 semanas intraventricular.
- Neuroblastoma alto riesgo: CF altas dosis + CF bajas dosis + ácido zoledrónico + BVZ.

CONCLUSIONES



- Terapia metronómica: buena tolerancia y prometedora efectividad. Calidad de vida, comodidad de la familia, aumento supervivencia…
- Necesidad estrecho seguimiento pacientes.
- Oportunidad integración farmacéutica equipo multidisciplinar.
- Necesidad de formulación magistral para mejorar cumplimiento.
- Nuevas terapias: retos para formulación.

MUCHAS GRACIAS

Sevilla, 10 de Abril de 2014

VI SYMPOSIUM RAFAEL ALVAREZ COLUNGA

FORMULACION PEDIATRICA: UNIFICACIÓN DE CRITERIOS

COMUNICACIONES LIBRES

Lda. Victoria León López

Farmacia Victoria y Juan Manuel León C.B.

COMUNICACIONES LIBRES

1. **Omeprazol 2 mg/ml**
2. **Levotiroxina 20 mcg/ml**

1. Omeprazol 2 mg/ml

Procedimiento del Colegio de Farmacéuticos de Sevilla:

Omeprazol base.....0.2%

Sodio bicarbonato.....8.4%

Carboximetilcelulosa.....0.5%

Esencia de vainilla.....0.4%

Sacarina sódica.....0.1%

Agua purificada csp.....100 ml

pH~ 9

Frigorífico

Caducidad: 30 días

“ Agitar antes de usar”

1. Omeprazol 2 mg/ml

Modificaciones:

1) Omeprazol base.....0.2%

Sodio bicarbonato.....8.4%

Carboximetilcelulosa.....0.5%

Esencia de vainilla.....0.4%

Sacarina sódica.....0.1%

Agua purificada csp.....100 ml

*** Opacificar la suspensión y mala palatabilidad**

1. Omeprazol 2 mg/ml

Modificaciones:

2) Omeprazol base.....0.2%

Sodio bicarbonato.....8.4%

Carboximetilcelulosa.....0.5%

Sacarina sódica.....0.1%

Agua purificada csp.....100 ml

****Nipagin*.....*0.05%***

****Nipasol*.....*0.02%***

***Actividad pH =4 – 8 ¿Actividad residual?**

1. Omeprazol 2 mg/ml

Elaboración del excipiente:

Sodio bicarbonato.....8.4%

Carboximetilcelulosa.....0.5%

Sacarina sódica.....0.1%

Agua purificada csp.....100 ml

Nipagin.....0.05%

Nipasol.....0.02%

pH~ 9

Frigorífico

1. Omeprazol 2 mg/ml

Medida de pH del excipiente:

DIA	pH
07/MARZO/2014 (Elaboración)	9
10/MARZO/2014	9.5
17/MARZO/2014	9.5
24/MARZO/2014	9.5
07/ABRIL/2014	9.5

1. Omeprazol 2 mg/ml

Elaborar una cantidad de excipiente adecuada para incorporar el Omeprazol cuando la fórmula sea solicitada.

Basándonos en la evidencia clínica, obtenemos el resultado esperado de la fórmula ya que el reflujo gastroesofágico remite

2. Levotiroxina 20 mcg/ml

Formulario en Farmacia Pediátrica (IV edición, 2011):

Levotiroxina.....2 mg (0.002%)

Agua purificada.....25 mL (25%)

Jarabe simple c.s.p.....100 mL

Frigorífico

Caducidad: 15 días

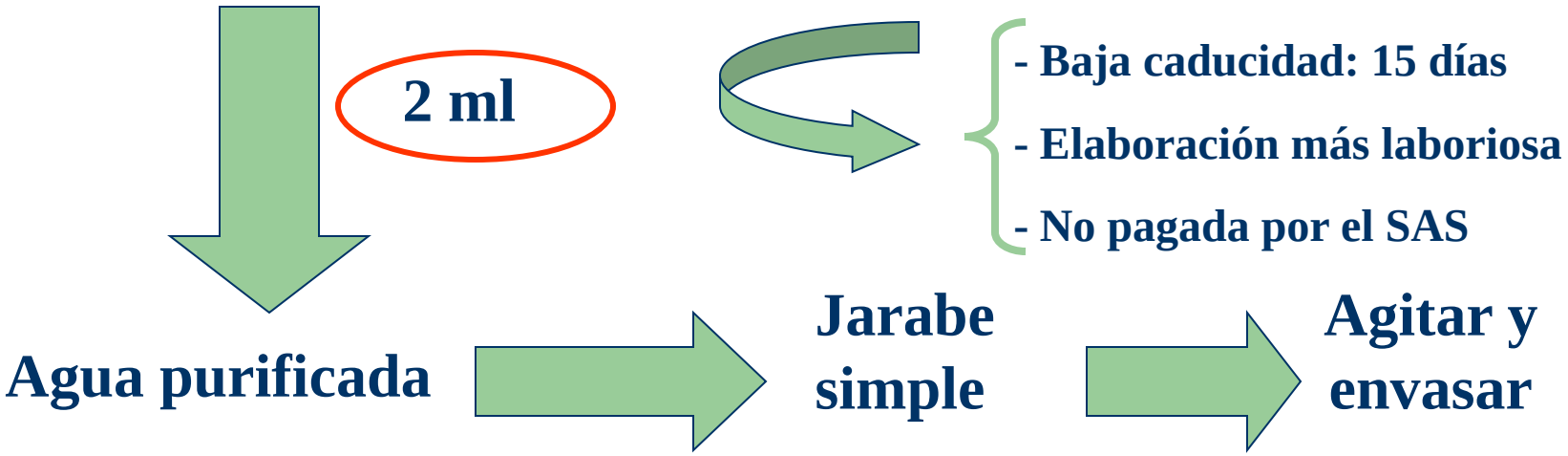
“ Agitar antes de usar”

2. Levotiroxina 20 mcg/ml

Modus operandi:

Solución acuosa Levotiroxina 1mg/mL :

100 mg de T4 en 100 ml de agua purificada



2. Levotiroxina 20 mcg/ml

Alternativa:

Polvo al milésimo de T4

Excipiente:

- **Excipiente cápsulas nº1 F.N.**
- **Lactosa**
- **Sacarosa**

2. Levotiroxina 20 mcg/ml

Para la elaboración de dicho polvo seguimos el

PNT de mezclado:

-Uso de unguator manual (1000 rpm durante 1 minuto)

-Paletas de polvo (más finas)

-No usamos riboflavina (colorante técnico inocuo: homogenidad del mezclado de visus)

2. Levotiroxina 20 mcg/ml

Partiendo del polvo al milésimo la fórmula queda:

Levotiroxina.....0.002%

Sacarosa.....0.998%

Agua purificada.....25%

Jarabe simple* c.s.p.....100 ml

***Jarabe simple Acofarma: No contiene parabenes**

2. Levotiroxina 20 mcg/ml

Los cálculos de T4 hay que hacerlos a mano, en este caso:

Levotiroxina 20 mcg/ml en 100 ml de jarabe:

1 ml.....20 mcg de T4

100ml.....X = 2000 mcg = 2 mg de T4

Partiendo del polvo al milésimo de T4:

1 mg de T4.....1000 mg de polvo

2 mg..... .....X = 2000 mg = 2g de polvo al milésimo que contiene 2 mg de T4

Continuar con el modus operandi del Formulario en Farmacia Pediátrica

2. Levotiroxina 20 mcg/ml

Basándonos en la evidencia clínica, obtenemos el resultado esperado de la fórmula

Bibliografía:

1. Atienza Fernández M, Martínez Atienza J y Alvarez del Vayo C. Formulario en Farmacia Pediátrica. 4º ed. Sevilla; 2011
2. Farmacopea Española, 3ª ed. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid; 2005
3. Formulación Magistral de Medicamentos, 4ª ed. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Bizcaya. 2004
4. Martindale. 2º ed. Barcelona; 2005
5. Formulario Nacional 1ª ed. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2003

SITUACIÓN ACTUAL DE LAS FORMULACIONES ESTUDIADAS EN SESIONES ANTERIORES

LDO. JOSÉ MANUEL MANZANARES OLIVARES
FARMACIA SIERRA SUR

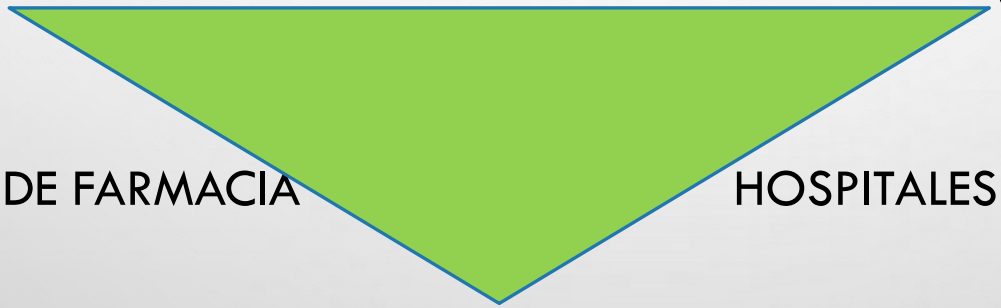
SierraSur FARMACIA

Asociación de Formulistas de Andalucía

PRIMER SYMPOSIUM 16 ABRIL 2009 → COMISIÓN PERMANENTE HETEROGÉNEA

UNIVERSIDADES

COLEGIOS FARMACÉUTICOS



OFICINAS DE FARMACIA

HOSPITALES

PROVEEDORES

"Determinación de las formulaciones pediátricas más frecuentes demandadas en hospitales y farmacia comunitaria".

SELECCIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS Y FORMULACIONES

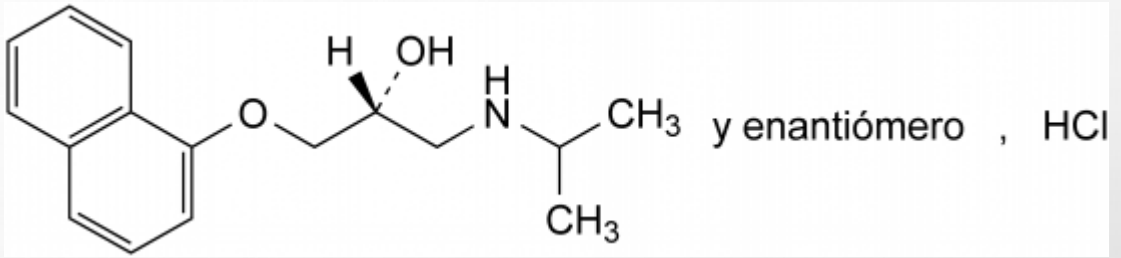
- **OBJETIVO:**

ESTUDIO Y DESARROLLO DE LAS FORMULACIONES MÁS *EFICACES, SEGURAS Y DE FÁCIL REPRODUCCIÓN, CON ESTUDIOS DE ESTABILIDAD*

SELECCIÓN DE PNT EN BASE A:

- **CONCENTRACIÓN**
- **ESTABILIDAD**
- **DIFICULTAD**
- **EXCIPIENTES:**
  - **CONOCIDOS**
  - **ACCESIBLES**
  - **ECONÓMICOS**
- **UN PROCEDIMIENTO POR PRINCIPIO ACTIVO**
- **EN GENERAL, LAS MÁS FRECUENTES**

PROPRANOLOL



Fórmula (1 mg/ml)

Propranolol……	100 mg
Agua conservans……....	20 mL
Ácido cítrico 25 %……	0,4 mL
Jarabe simple c.s.p……	100 mL

Conservación:

Se debe conservar protegido de la luz, en nevera a 4° C.

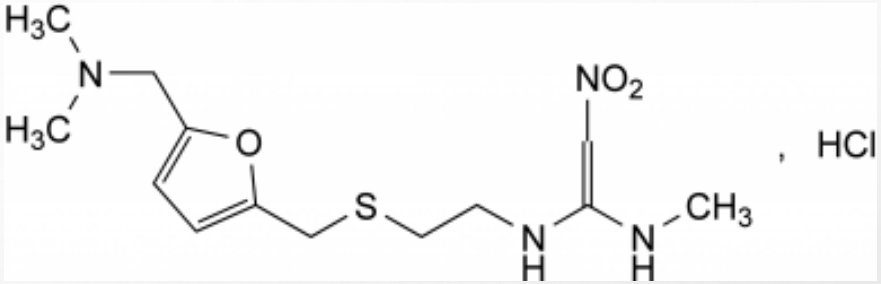
Caducidad:

2 meses.

PROPRANOLOL MODUS OPERANDI

- MÉTODO ESPECÍFICO
- 1.- PESAR LA CANTIDAD CORRESPONDIENTE DE POLVO SEGÚN SU RIQUEZA Y COLOCARLO EN EL VASO DE PRECIPITADO.
- 2.- AÑADIR EL AGUA CONSERVANS (PREPARADO SEGÚN EL PROCEDIMIENTO ADJUNTO EN ANEXO II TAMBIÉN VER F.N. FN/2003/EX/001) , Y AGITAR HASTA COMPLETA DISOLUCIÓN.
- 3.- AÑADIR GRAN PARTE DEL JARABE SIMPLE (PREPARADO SEGÚN EL PROCEDIMIENTO FN/2003/EX/022) , AGITAR.
- 4.- AJUSTAR EL PH A 3 CON EL ÁCIDO CÍTRICO, AGITAR Y TERMINAR DE AÑADIR EL RESTO DEL JARABE.
- 5.- ENVASAR SEGUIDAMENTE, EN JERINGAS TOPACIO, PROCURANDO QUE NO QUEDEN BURBUJAS DE AIRE. PUEDE TAMBIÉN ENVASARSE EN FRASCOS TOPACIO PERO LLENÁNDOLOS COMPLETAMENTE, PARA EVITAR EL AIRE Y SELLANDO EL TAPÓN.

RANITIDINA



Fórmula (10 mg/ml)

Ranitidina HCl…… 1 g

Agua purificada…….. 50 mL

Jarabe simple c.s.p…… 100 mL

Conservación:

Se debe conservar protegido de la luz, en nevera a 4° C.

Caducidad:

2 semanas.

ITMI
INSTITUTO TECNOLOGICO DEL MEDICAMENTO INDIVIDUALIZADO

RANITIDINA
MODUS OPERANDI

- **MÉTODO ESPECÍFICO**
- 1.- PESAR LA RANITIDINA. COLOCARLO EN EL VASO DE PRECIPITADO, AÑADIR CASI TODO EL VOLUMEN DE AGUA. AGITAR HASTA SU TOTAL DISOLUCIÓN.
- 2.- AÑADIR EL JARABE SIMPLE (PREPARADO SEGÚN EL PROCEDIMIENTO FN/2003/EX/022), ENRASAR CON EL AGUA PURIFICADA, Y AGITAR HASTA COMPLETA DISOLUCIÓN. FILTRAR.
- 3.- ENVASAR SEGUIDAMENTE, EN FRASCOS TOPACIO DE X ML DE CAPACIDAD PERO LLENÁNDOLOS COMPLETAMENTE, PARA EVITAR EL AIRE Y SELLANDO EL TAPÓN. PUEDE TAMBIÉN ENVASARSE EN JERINGAS TOPACIO, PROCURANDO QUE NO QUEDEN BURBUJAS DE AIRE.
- 4.- ETIQUETAR.
- 5.- PROCEDER A LA LIMPIEZA DEL MATERIAL Y EQUIPO SEGÚN SE ESPECIFIQUE EN LOS PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA CORRESPONDIENTES.

ENALAPRIL

Fórmula (1 mg/ml)

Enalapril…… 100 mg

Acido cítrico…….. 592 mg

Solución HCl 0.1 M……. 40.9 ml

Solución NaOH 1M…….. 5.7 ml

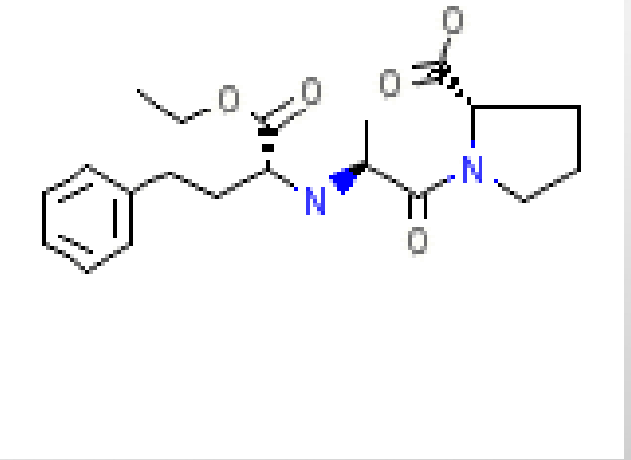
Agua purificada…… 28.4 ml

Jarabe simple…… …... 25 ml

Caducidad y conservación:

30 días de estabilidad a temperatura ambiente

50 días conservado en nevera.



ENALAPRIL
MODUS OPERANDI

- **MÉTODO ESPECÍFICO**
- SE DISUELVE EN AGITACIÓN EL ÁCIDO CÍTRICO EN AGUA PURIFICADA.
- INCORPORAR ENALAPRIL Y AGITAR DURANTE 30 MINUTOS
- INCORPORAR LA SOLUCIÓN DE ÁCIDO CLORHÍDRICO EN AGITACIÓN
- INCORPORAR LA SOLUCIÓN DE HIDRÓXIDO SÓDICO EN AGITACIÓN
- INCORPORAR EL JARABE SIMPLE EN AGITACIÓN DURANTE 30 MINUTOS
- TRANSFERIR, SIN DEJAR REPOSAR LA SUSPENSIÓN A UN ENVASE TOPACIO.

Pharmaceutical Development and Technology

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

Pharm Dev Technol, Early Online: 1–8
© 2013 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

Abstract

The prevalence of hypertension among children has been increasing. Community and Hospital Pharmacists are often challenged to provide an oral liquid extemporaneous formulation for pediatric patients, because there are no appropriate dosage drugs to the specific needs of the child. The objective of this study is to choose and develop suitable pediatric extemporaneous formulations for captopril and enalapril maleate and to determine their physicochemical stability. A survey was carried out to evaluate the extent of dispensation of these drugs in Hospitals in Spain. Stability studies of formulations have been studied according to ICH normative at 5, 25 and 40 °C. Three samples from each temperature were withdrawn and assessed for stability on days 0, 15, 30, 50 and 90 using a high-performance liquid chromatography (HPLC) mass spectrometer assay. Rheological studies were carried out to ensure the maintenance of the physical characteristics of these non-Newtonian fluids. Captopril and enalapril maleate formulations used the pure drug and were stable during 50 days at 5 °C. We have developed easy antihypertensive oral liquid extemporaneous formulations for pediatric patients with physical and chemical stability higher than those provided by the majority of Hospitals.

Keywords

Compounding, hypertension, rheology

History

Received 19 September 2013
Revised 15 October 2013
Accepted 21 October 2013
Published online 26 November 2013

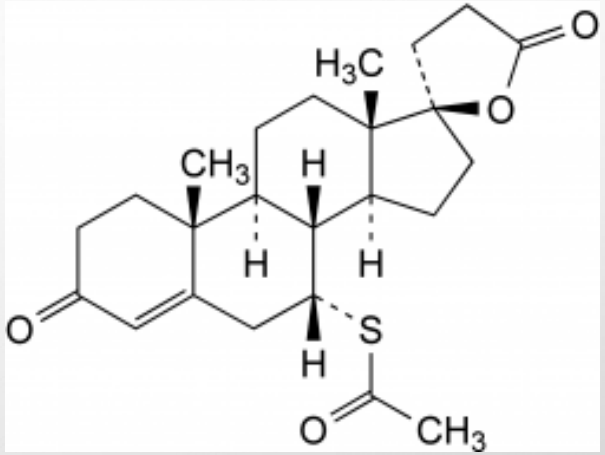
Downloaded from informahealthcare.com by Universidad de Sevilla on 11/26/13
For personal use only.

Introduction

Hypertension has now become one of the most prevalent chronic diseases of childhood. The prevalence of pediatric hypertension

1.5 h (range: 0.98–2.3 h), which is the shortest of all the ACE inhibitors and necessitates frequent dosing – at least twice a day and as often as four times per day – to achieve adequate blood

ESPIRONOLACTONA



Fórmula (5 mg/ml)

Espironolactona..... 500 mg

Glicerol..... 10 ml

Etanol 70% ..... 1 ml

Agua purificada ... c.s.p.....100ml

Conservación:

Se debe conservar protegido de la luz, en nevera a 4° C.

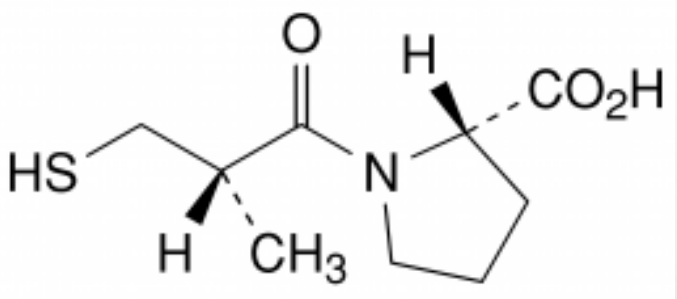
Caducidad:

1 mes.

ESPIRONOLACTONA MODUS OPERANDI

- PESAR O MEDIR TODOS LOS COMPONENTES DE LA FÓRMULA.
- HUMECTAR LA ESPIRONOLACTONA CON CS DE GLICEROL.
- AÑADIR ETANOL 70% Y AGITAR CON UNA VARILLA DE VIDRIO HASTA QUE EL POLVO SE EMPAPE COMPLETAMENTE Y LA CONSISTENCIA SEA HOMOGÉNEA.
- ADICIONAR EL JARABE SIMPLE HASTA ENRASAR AL VOLUMEN FINAL.
- HOMOGENEIZAR LA SUSPENSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN VIGOROSA POR ULTRATURRAX, UNGUATOR O CUALQUIER OTRO AGITADOR DE ALTAS REVOLUCIONES.

CAPTOPRIL



Fórmula (1 mg/ml)

Captopril.....	100 mg
EDTA disodico…….	10 mg
Agua purificada … c.s.p.	100 mL

Conservación:

Se debe conservar refrigerado y protegido de la luz y aire.

Caducidad:

1 mes.

CAPTOPRIL
MODUS OPERANDI

- PESAR (PN/L/OF/001/00) O MEDIR TODOS LOS COMPONENTES DE LA FÓRMULA.
- SE ADICIONAN LAS CANTIDADES ADECUADAS DE CAPTOPRIL Y EDETATO DISÓDICO AL AGUA PURIFICADA, BAJO AGITACIÓN CON LA AYUDA DE UN MAGNETOAGITADOR, GIRANDO A UNA VELOCIDAD DE 400 R.P.M. DICHA AGITACIÓN SE MANTIENE DURANTE 5 MINUTOS PARA ASEGURAR LA COMPLETA DISOLUCIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO Y EXCIPIENTE.

Pharmaceutical Development and Technology

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

Pharm Dev Technol, Early Online: 1–8
© 2013 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

Abstract

The prevalence of hypertension among children has been increasing. Community and Hospital Pharmacists are often challenged to provide an oral liquid extemporaneous formulation for pediatric patients, because there are no appropriate dosage drugs to the specific needs of the child. The objective of this study is to choose and develop suitable pediatric extemporaneous formulations for captopril and enalapril maleate and to determine their physicochemical stability. A survey was carried out to evaluate the extent of dispensation of these drugs in Hospitals in Spain. Stability studies of formulations have been studied according to ICH normative at 5, 25 and 40 °C. Three samples from each temperature were withdrawn and assessed for stability on days 0, 15, 30, 50 and 90 using a high-performance liquid chromatography (HPLC) mass spectrometer assay. Rheological studies were carried out to ensure the maintenance of the physical characteristics of these non-Newtonian fluids. Captopril and enalapril maleate formulations used the pure drug and were stable during 50 days at 5 °C. We have developed easy antihypertensive oral liquid extemporaneous formulations for pediatric patients with physical and chemical stability higher than those provided by the majority of Hospitals.

Keywords

Compounding, hypertension, rheology

History

Received 19 September 2013
Revised 15 October 2013
Accepted 21 October 2013
Published online 26 November 2013

Downloaded from informahealthcare.com by Universidad de Sevilla on 11/26/13
For personal use only.

Introduction

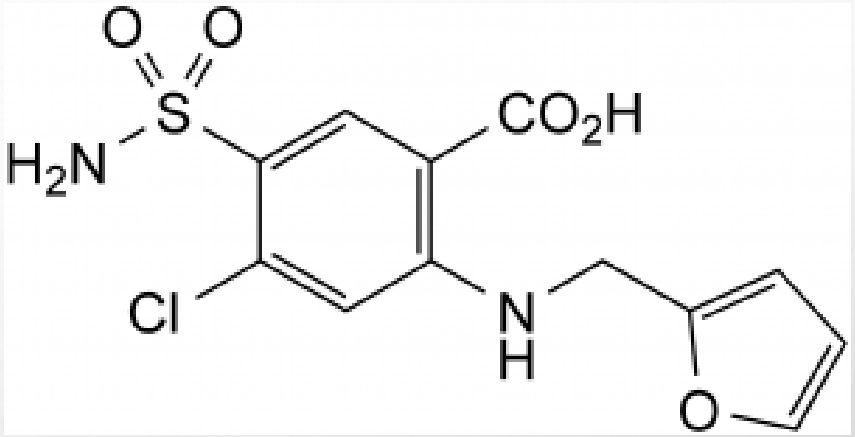
Hypertension has now become one of the most prevalent chronic diseases of childhood. The prevalence of pediatric hypertension

1.5 h (range: 0.98–2.3 h), which is the shortest of all the ACE inhibitors and necessitates frequent dosing – at least twice a day and as often as four times per day – to achieve adequate blood

FUROSEMIDA

Fórmula (2 mg/ml)

materia prima	cantidad/mL		cantidad/100 mL	
Furosemida Ph.Eur.	2	mg	200	mg
Sodio metil paraben (Nipagín®)	0,68	mg	68	mg
Sodio propil paraben (Nipasol®)	0,34	mg	34	mg
Sodio fosfato 12 hidratos	68,4	mg	6840	mg
Acido cítrico monohidratado	0,58	mg	58	mg
Jarabe simple	0,4	ml	40	ml
Agua purificada	0,56	ml	c.s.p.100	ml



Conservación:

Se debe conservar protegido de la luz, a menos de 25° C.

Caducidad:

2 semanas.

ITMI
INSTITUTO TECNOLOGICO
DEL MEDICAMENTO INDIVIDUALIZADO

FUROSEMIDA MODUS OPERANDI

Método específico

1.- Pesar los productos. (PN/L/OF/001/00)

2.- Verterlos sobre el vaso de precipitado.

3.- Añadir el agua destilada.

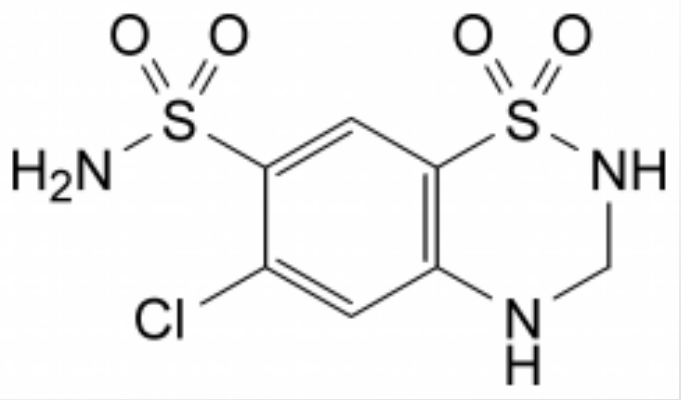
4.- Calentar en baño maría hasta unos 80 °C.

5.- Agitar bien, hasta completa disolución.

FUROSEMIDA PARTICULARIDADES

- SI PARTIMOS DEL **FOSFATO SÓDICO ANHIDRO** HEMOS DE PESAR **2,76 G** Y SABER QUE UN GRAMO DE FOSFATO DISÓDICO ANHIDRO EQUIVALE A 14,1 MMOL DE SODIO Y 7 MMOL DE FOSFATO.
- SI PARTIMOS DEL **FOSFATO SÓDICO 12 HIDRATOS** HEMOS DE PESAR **6,84 G** Y SABER QUE UN GRAMO DE FOSFATO DISÓDICO 12 HIDRATOS EQUIVALE A 5,6 MMOL DE SODIO Y 2,8 MMOL DE FOSFATO.
- HABRÁ QUE TENER EN CUENTA ESTAS EQUIVALENCIAS SI EL FOSFATO DISÓDICO DEL QUE PARTIMOS TUVIERA UN GRADO DE HIDRATACIÓN DIFERENTE. CON EL **ANHIDRO**, LA **DISOLUCIÓN NO ES INMEDIATA**, TARDA TIEMPO DEPENDIENDO DEL TAMAÑO DEL GRANO Y DE LA TEMPERATURA.

HIDROCLOROTIAZIDA



Fórmula (2 mg/ml)

Hidroclorotiazida……..……200 mg
Glicerol……..……..…20 ml
Disolución de ácido cítrico monohidrato (al 4% p/v).0.5 ml
Gel de Metilcelulosa 1000 al 1% ……..50 ml
Agua purificada ……..…..29,5 ml

Conservación:

Se debe conservar refrigerado y protegido de la luz y aire.

Caducidad:

3 semanas.

Universidad de La Laguna

ITMI INSTITUTO TECNOLOGICO DEL MEDICAMENTO INDIVIDUALIZADO

HIDROCLOROTIAZIDA MODUS OPERANDI

- 1. PULVERIZAR Y PESAR TODOS LOS COMPONENTES SÓLIDOS SEGÚN LAS PNT CORRESPONDIENTES PARA AMBAS OPERACIONES.
- 2. PREPARAR EL GEL DE METILCELULOSA CALENTANDO EL AGUA A 70-80 °C Y AÑADIENDO LA METILCELULOSA LENTAMENTE, CON AGITACIÓN INTENSA (AGITADOR MAGNÉTICO). UNA VEZ AÑADIDA TODA LA METILCELULOSA, MANTENER LA AGITACIÓN A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA COMPLETAR SU DISPERSIÓN. DEJAR ENFRIAR LA DISPERSIÓN EN FRIGORÍFICO HASTA OBTENER UN GEL CASI TRANSPARENTE. PERMITIR QUE EL GEL ALCANCE LA TEMPERATURA AMBIENTE ANTES DE SU USO.
- 3. PREPARAR LA DISOLUCIÓN DE ÁCIDO CÍTRICO MONOHIDRATADO AL 4% UTILIZANDO UN MATRAZ AFORADO DE 10 O 25 CC.
- 4. AÑADIR LA HIDROCLOROTIAZIDA A UN MATRAZ ERLENMEYER DE 100 ML Y VERTER LA TOTALIDAD DEL GLICEROL. DISPERSAR BAJO AGITACIÓN MAGNÉTICA INTENSA (MÁXIMO POSIBLE) Y MANTENER LA AGITACIÓN DURANTE 10 MINUTOS HASTA OBTENER UNA DISPERSIÓN HOMOGÉNEA.
- 5. MANTENIENDO LA AGITACIÓN, AÑADIR EL GEL (A TEMPERATURA AMBIENTE) LENTAMENTE (1 MINUTO) Y MANTENER LA AGITACIÓN DURANTE OTROS 5 MINUTOS.
- 6. DILUIR LA DISOLUCIÓN DEL ÁCIDO CÍTRICO EN LOS 29,5 CC DE AGUA Y AÑADIR ESTA DISOLUCIÓN LENTAMENTE (1 MINUTO) SOBRE LA SUSPENSIÓN, MANTENIENDO LA AGITACIÓN DURANTE 5 MINUTOS MÁS. UNA VEZ HOMOGENEIZADA LA MEZCLA COMPROBAR QUE EL PH ALCANZA UN VALOR ENTRE 3,0 Y 3,5.

Edición Ver Ventana Ayuda
360 (1 de 5) 121% Herramientas Firmar Coment
Marcadores

Design of a pediatric oral formulation with a low proportion of hydrochlorothiazid
1 Introduction
2 Materials and methods
2.1 Reference formulation
2.2 General SOP
2.3 Quality control
2.3.1 pH
2.3.2 Particle size
2.3.3 Viscosity
2.3.4 HPLC stability indicating method validation
2.3.5 Dose

International Journal of Pharmaceutics 423 (2012) 360–364

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

International Journal of Pharmaceutics

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

Personalised medicine

Design of a pediatric oral formulation with a low proportion of hydrochlorothiazide

A. Santoveña*, Z. Hernández-Paiz, 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 14 September 2011
Received in revised form
21 November 2011
Accepted 23 November 2011
Available online 1 December 2011

Keywords:
Hydrochlorothiazide oral suspension

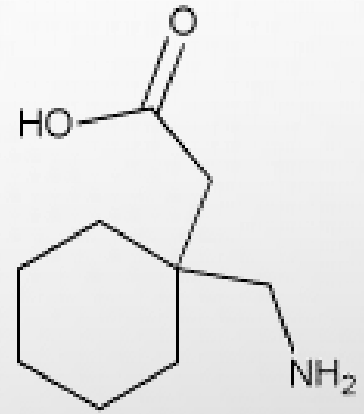
ABSTRACT

It is a normal pediatric practice in community and hospital pharmacies to prepare a new drug formulation when no commercial forms of it are available. Any dose or stability control is usually done for these types of compounding formulations due to the effort which means to develop these types of tests in pharmacies. We have studied five different hydrochlorothiazide oral formulations prepared with traditional compounding techniques in pharmacies to treat heart failure and edemas in babies. A Standard Operating Procedure (SOP) was done for every suspension. After the strictly monitoring of the SOP, every suspension was subjected to quality control tests (pH, particle size, viscosity, dose content and stability). There is only one studied formulation that guarantees the correct dose administering and stability after 3 weeks stored at 5 °C and light protected. Both, the percentage of wetting agent and the viscosity of the

GABAPENTINA

Fórmula (100 mg/ml)

Gabapentina	10 g
Metilcelulosa al 1%.....	50 mL
Jarabe simple ..... c.s.p.	100 mL



Chemical Formula: $C_9H_{17}NO_2$

Conservación:

Se debe conservar en envase oscuro, a temperatura ambiente (<25°C).

Caducidad:

15 días.

GABAPENTINA MODUS OPERANDI

- 1. PULVERIZAR Y PESAR TODOS LOS COMPONENTES SÓLIDOS SEGÚN LAS PNT CORRESPONDIENTES PARA AMBAS OPERACIONES.
- 2. PREPARAR EL GEL DE METILCELULOSA CALENTANDO EL AGUA A 70-80 °C Y AÑADIENDO LA METILCELULOSA LENTAMENTE, CON AGITACIÓN INTENSA (AGITADOR MAGNÉTICO). UNA VEZ AÑADIDA TODA LA METILCELULOSA, MANTENER LA AGITACIÓN A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA COMPLETAR SU DISPERSIÓN.
- 3. AÑADIR LENTAMENTE EL GEL DE METILCELULOSA SOBRE LA GABAPENTINA PULVERIZADA E IR INCORPORANDO MEDIANTE AGITACIÓN MAGNÉTICA EL JARABE SIMPLE HASTA COMPLETA DISOLUCIÓN.

HIDROCORTISONA

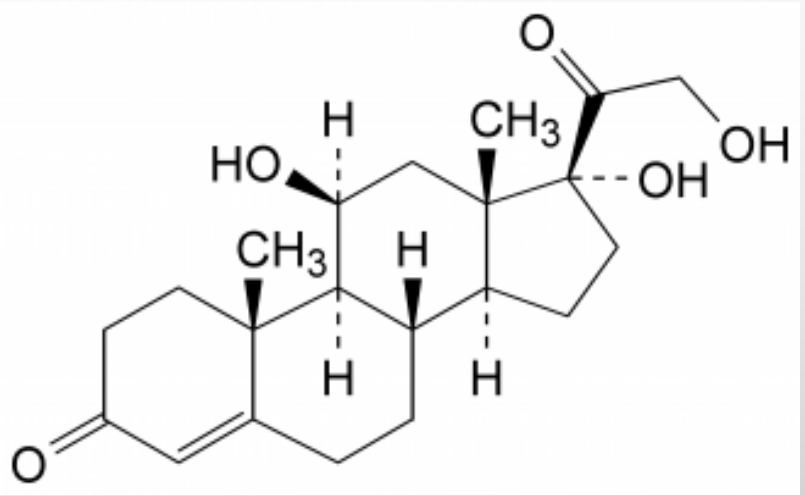
Fórmula (1 mg/ml)

Hidrocortisona base ..... 100 mg

Alcohol de 70° ..... 10 mL

Glicerina ..... 10 mL

Jarabe simple ..... csp 100 mL



Conservación:

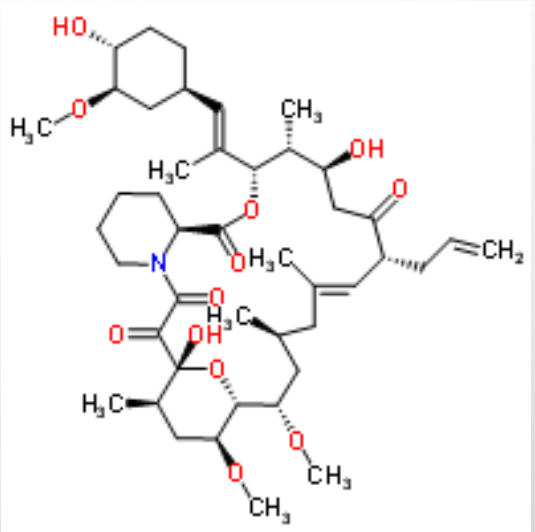
El jarabe de hidrocortisona estudiado es estable a temperatura ambiente durante 30 días mientras que en lugares cálidos debería prepararse semanalmente pues a 40°C sólo es estable durante 7 días. Por el contrario, esta fórmula, no debería conservarse en nevera.

ITMI INSTITUTO TECNOLOGICO DEL MEDICAMENTO INDIVIDUALIZADO

HIDROCORTISONA MODUS OPERANDI

- - PESAR LA CANTIDAD DE POLVO CORRESPONDIENTE, TENIENDO EN CUENTA LA RIQUEZA DEL MISMO Y PASARLO A UN VASO DE PRECIPITADO AFORADO A 100 ML.
- - HUMEDECER EL POLVO CON UNAS GOTAS DE ALCOHOL, EN CANTIDAD SUFICIENTE PARA FORMAR UNA PASTA ESPESA, Y SEGUIR AÑADIENDO LA TOTALIDAD SIN DEJAR DE AGITAR.
- - AÑADIR POCO A POCO LA GLICERINA SIN DEJAR DE AGITAR.
- - COMPLETAR CON JARABE SIMPLE HASTA 100 ML. AGITAR BIEN.
- - ENVASAR

TACROLIMUS SOLUCIÓN



Fórmula (1 mg/ml)

Tacrolimus	100 mg
Glicerina	15 g
Jarabe simple ..... c.s.p.	100 mL

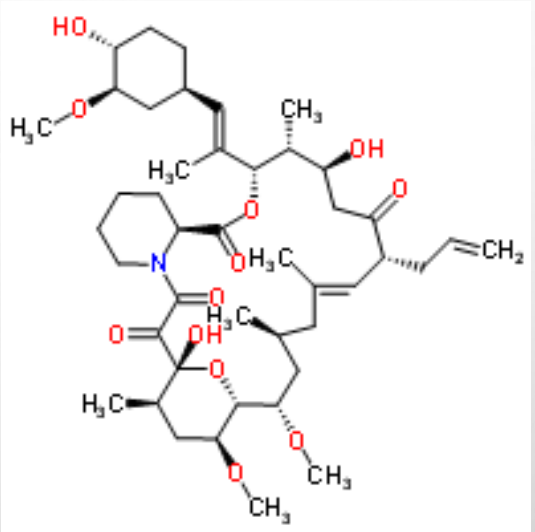
Conservación:

Se debe conservar refrigerado o < 25°C y protegido de la luz y aire.

Caducidad:

15 días.

TACROLIMUS SUSPENSIÓN



Fórmula (1 mg/ml)

Tacrolimus	100 mg
Carboximetilcelulosa 1%	50 ml
Jarabe simple …….. c.s.p.	100 mL

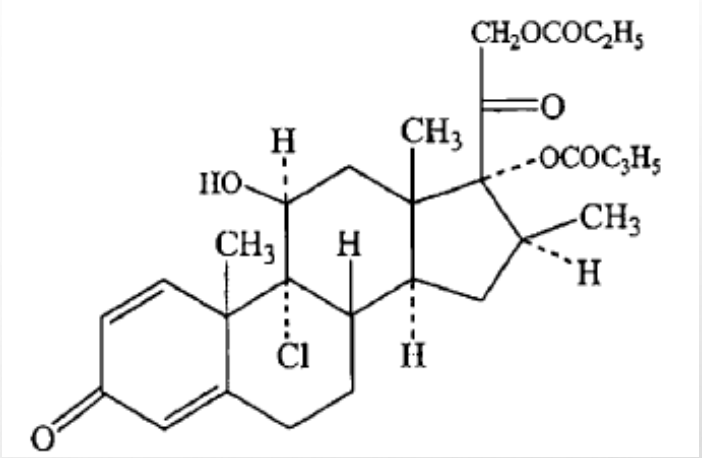
Conservación:

Se debe conservar refrigerado o < 25°C y protegido de la luz y aire.

Caducidad:

30 días.

FENOBARBITAL



Fórmula (3 mg/ml)

Fenobarbital sódico..... 328,5 mg

Glicerol..... 20 ml

Sorbitol .....30 ml

Agua purificada ... c.s.p.....100ml

Conservación:

El jarabe de Fenobarbital estudiado es estable a 25 °C y 4 °C durante 60 días no obstante y dados los datos de pH y en prevención de posibles precipitaciones se recomienda un tiempo de conservación máximo de 30 días.

ITMI INSTITUTO TECNOLOGICO DEL MEDICAMENTO INDIVIDUALIZADO

FENOBARBITAL MODUS OPERANDI

- PULVERIZAR EL PRINCIPIO ACTIVO EN VASO DE PRECIPITADO, AJUSTANDO LA RIQUEZA PREVIAMENTE.
- AÑADIR GLICEROL Y HUMECTAR BIEN
- INCORPORAR SORBITOL POCO A POCO EN AGITACIÓN.
- COMPLETAR EL VOLUMEN HASTA 100 ML CON EL AGUA PURIFICADA EN AGITACIÓN Y ENVASAR UNA VEZ COMPLETA LA HOMOGENEIZACIÓN.

BUDESONIDA

Fórmula 2

- Budesonida ..... 0.02 g
- Polisorbato 80 ..... 2 g
- Metilcelulosa ..... 1 g
- Ácido cítrico anhidro ..... 0.1 g
- Citrato sódico ..... 0.05 g
- Sacarina sódica ..... 0.05 g
- Metilparaben ..... 0.044 g
- Propilparaben ..... 0.02 g
- Agua purificada ..... c.s.p. 100 ml

pH≈4.0

Agua *conservans*

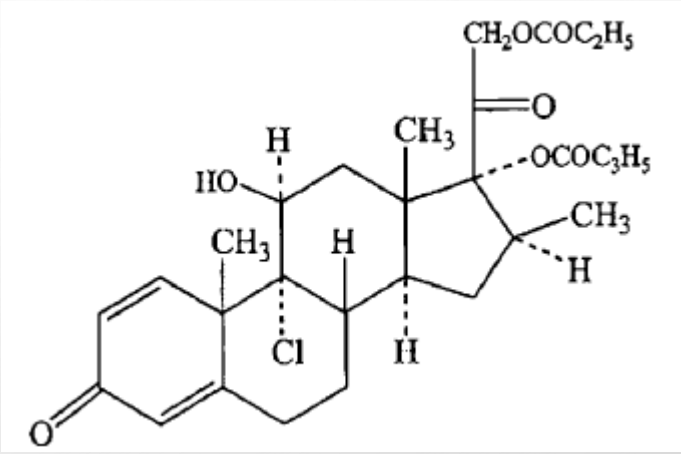
http://www.formulistasdeandalucia.es/fotos/vsimp.jpgG.jpg

F2

V Symposium Formulación Pediátrica

Profa. Dra. MJ Lucero

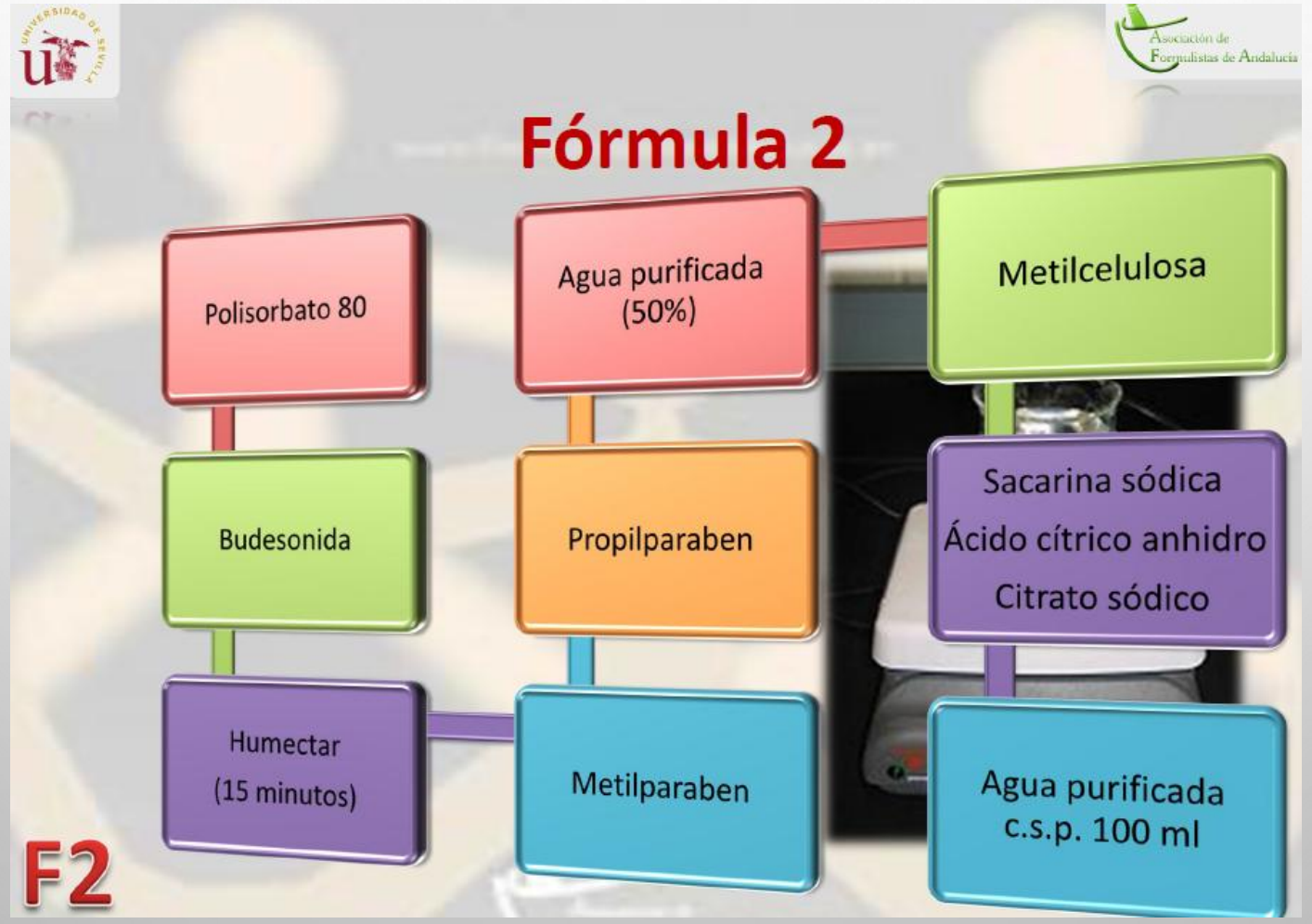
11



Estabilidad y conservación:

Estable 90 días en nevera (a 5°C) y a 25°C.

BUDESONIDA MODUS OPERANDI



Design of a pediatric extemporaneous formulation of budesonide for eosinophilic esophagitis treatment. Study of stability and physicochemical characterization.

M. Casas, D. Vinueza, M.J.Lucero*

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

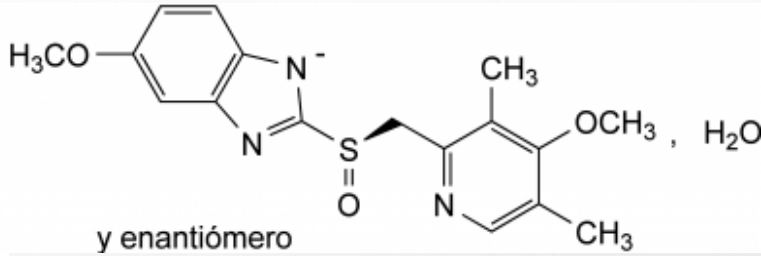
*Corresponding author. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla (Spain). C/ Profesor García González, 2. 41012-Sevilla. Spain. Tel.: +34 954556137; fax: +34 954556085.
E-mail address: mjlucero@us.es (M.J.Lucero)

ABSTRACT

Eosinophilic esophagitis is an allergic inflammatory disease of the esophagus which has been increasingly diagnosed in children. One of the best pharmacology treatments for this disease is the use of topical glucocorticoids like budesonide. Community and hospital pharmacists are often challenge to provide an oral liquid extemporaneous formulation for pediatric patients, because there are no appropriate dosage forms to the specific needs of the child. The objective of the present work is to develop a pediatric formulation of budesonide with appropriate characteristics to drug release specifically at the esophagus. The new formulation was also compared with a reference one made with budesonide from marketed drugs. The stability has been

Publicado en International Journal of Pharmaceutics

OMEPRAZOL BASE



Fórmula 1-OMEPRAZOL BASE

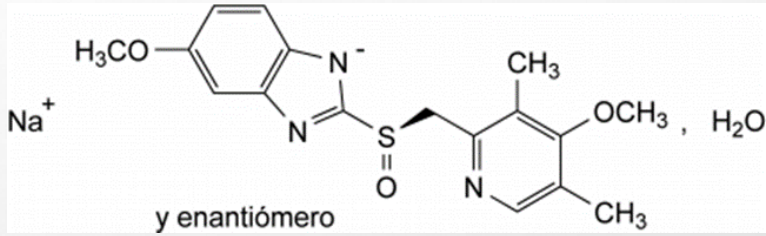
Composición	%
Omeprazol base	0.2
Bicarbonato sódico	8.4
Solución coloidal de goma xanthán 1%	50
Esencia de limón	0.4
Sacarina sódica	0.2
Agua purificada c.s.p.	100

Caducidad y conservación:
40 días en nevera (a 5°C).

OMEPRAZOL SÓDICO

Fórmula 2- OMEPRAZOL SÓDICO

Composición	%
Omeprazol sódico	0.2
Glicerina	5
Dihidrogenofosfato monosódico	0.03
Solución coloidal de metilcelulosa 1%	50
Esencia de fresa	0.4
Sacarina sódica	0.3
Agua conservans c.s.p.	100



Caducidad y conservación:
15 días en nevera (a 5°C).

Stability studies of omeprazole and sodium omeprazole oral pediatric extemporaneous formulations.

Casas, M., Lucero, M.J.
Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology. Faculty of Pharmacy.
C/ Prof. García González nº 2, 41012 Seville (Spain)

INTRODUCTION

Omeprazole is a proton-pump inhibitor used for the treatment of gastric and duodenal ulcer, gastroesophageal reflux disease and Zollinger-Ellison syndrome. It is a weak base, a BCS class II drug, rapidly degraded in acid media, and sensitive to light and heat (1-3).

Nowadays, all the omeprazole oral commercial drugs in Spain are solid forms. Therefore, the preparations available for children are extemporaneous liquid formulas prepared in Hospitals or Community Pharmacies. Taking into account the poor solubility of the drug, some pharmacists use the sodium omeprazole in order to avoid problems in formulations. However, both omeprazole and sodium omeprazole liquid preparations have a very short expiration date due to the high instability to acid, light and high temperatures. Moreover, sometimes this value is based on some physical or visual degradation and it is not confirmed by chemical degradation results.

The present work is focused on the physical and chemical stability studies of two oral liquid extemporaneous formulations of omeprazole for pediatric patients.

MATERIALS AND METHODS

Formulation 1	(%)	Formulation 2	(%)
Omeprazole	0.2	Sodium omeprazole	0.2
Sodium bicarbonate	8.4	Sodium dihydrogen phosphate	0.03
Xanthan gum 1% w/v	50	Methylcellulose 1% w/v	50
Lemon essence	0.4	Glycerin	5
Saccharine	0.2	Strawberry essence	0.4
Purified water qst	100	Saccharine	0.3
		Conservans water qst	100

Table 1. Compositions of omeprazole and sodium omeprazole pediatric extemporaneous formulations.

Rheological characterization

Multi-step flow curve measurements were run using a controlled-stress rheometer, (AR-2000, TA Instruments, New Castle, USA), using a geometry of 60 mm diameter with smooth surface. The experimental protocol began with the determination of the linear viscoelastic region of systems by oscillatory stress sweeps at 1 Hz of frequency. After that, one oscillatory stress was selected to allow work in non destructive conditions. A frequency sweep on range from 0.01 rad/s to 628.3 rad/s was carried out. The analysis of results is based on the storage (G') and loss (G'') moduli, which are related to the elastic and viscous components, respectively. On the other hand, flow and viscosity curves were measured by rotational shear assay. The temperature

9TH WORLD MEETING on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology.

Y …. MUCHAS MÁS

Solución de Joulie

- Sodio fosfato dibásico 7 H_2O……13,6 g

Equivalencia
- Anhidro ⟶ 7,2 g
- 12 H_2O ⟶ 18,2 g

- Ácido fosfórico 85%……5,88 g
- Agua purificada……csp……100 ml

Contiene aproximadamente 1mmol P/ml y pH 4

	Na_2HPO_4 Anhidro (Pm 141,96)	Na_2HPO_4 7 H_2O (Pm 268,03)	Na_2HPO_4 12 H_2O (Pm 358,08)	H_3PO_4 85 %	mg P/ml	pH
Gramos En 100 ml	7,2 6,7	13,6 12,7	18,2 16,9	5,88 5,88	31,53 30,40	4 3,2

Objetivo: 30,4 mg P/ml

MUCHAS GRACIAS

A POR OTROS SEIS MÁS …
POR LO MENOS

José Manuel Manzanares Olivares
Farmacia Sierra Sur

Ictiosis lamelar, tratamiento tópico y desarrollo de una fórmula con N-acetilcisteina y urea en paciente pediátrico

Carmen Dávila Pousa
FEA Farmacia Hospitalaria .Servicio de Farmacia
Complexo Hospitalario Universitario de Pontevedra

SERVIZO GALEGO de SAÚDE

orphanet

Idiomas: FR | EN | ES | DE | IT | PT | NL

Página principal
Ayuda
Contacte con nosotros

Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos

Inserm

*Las enfermedades raras son **minoritarias**, **pero** sus pacientes **numerosos***

Enferme-dades raras | Medica-mentos huérfanos | Centros expertos | Tests diagnósticos | Proyectos y ensayos | Asociaciones de pacientes | Profesionales e instituciones | Otra información

Búsqueda | Búsqueda por signo | Clasificaciones | Genes | Enciclopedia para pacientes | Enciclopedia para profesionales | Guías de actuación de

Página principal » Enferme- dades raras » Búsqueda

Seleccionar idioma

Con la tecnología de Google Tra

BÚSQUEDA SIMPLE

Ictiosis lamelar congér *

(*) Campo obligatorio

- (•) Enfermedad
- ( ) Gen / símbolo
- ( ) OMIM
- ( ) CIE-10
- ( ) Número de Orphanet

→ OK

OTRAS OPCIO

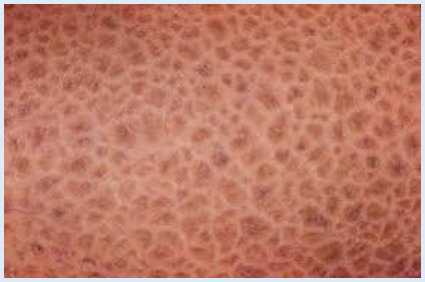
> Lista alfabética

: : Ictiosis lamelar

Número de Orphanet	:	ORPHA313	CIE-10	:	Q80.2
Sinónimos	:	IL Ictiosis lamelar clásica Ictiosis lamelar congénita	OMIM	:	146750 [↗] 242300 [↗] 601277 [↗] 604777 [↗] 612281 [↗] 613943 [↗]
			UMLS	:	-
Prevalencia	:	1-9 / 1 000 000	MeSH	:	D017490
Herencia	:	Autosómico recesivo	MedDRA	:	10023686
Edad de inicio o aparición	:	Neonatal / infancia	SNOMED CT	:	205550003

La ictiosis laminar (IL) es una enfermedad cutánea que pertenece al grupo de las ictiosis congénitas autosómicas recesivas (ICAR).

Es un trastorno de la queratinización que se caracteriza por la presencia de escamas en todo el cuerpo sin una eritrodermia significativa.



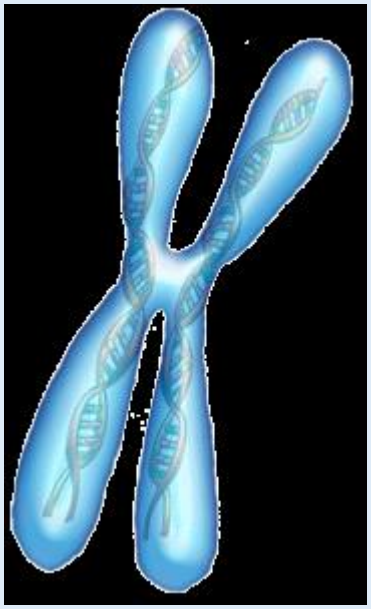
La enfermedad conlleva un fuerte impacto en la calidad de vida debido a la alteración de la apariencia física, la sintomatología asociada y las restricciones derivadas de la enfermedad y del tratamiento

Clasificación ictiosis congénitas

Ictiosis no sindrómicas	Ictiosis sindrómicas
Ictiosis comunes	*Ligadas a X*
- Ictiosis vulgar	- Ictiosis recesiva ligada a X con presentación sindrómica
- Ictiosis recesiva ligada a X (no sindrómica)	- Síndrome IFAP (ichthyosis follicularis–atrichia–photophobia)
	- Síndrome Conradi-Hünermann-Happle
Ictiosis congénitas autosómicas recesivas (ICAR o ARCI)	*Síndromes de ictiosis autosómicas con alteraciones en el pelo*
1. *Formas mayores:*	- Síndrome de Netherton
- Ictiosis arlequín	- Síndrome ictiosis hipotricosis
- Ictiosis lamelar	- Síndrome IHSC (ichthyosis–hypotrichosis - sclerosing cholangitis)
- Eritrodermia ictiosiforme congénita	- Tricotiodistrofia
2. *Formas menores:*	
- Bebé colodión autorresolutivo	
- Bebé colodión autorresolutivo acral	
- Ictiosis en bañador	
Ictiosis queratinopáticas	*Síndromes de ictiosis autosómicas con alteraciones neurológicas*
1. *Formas mayores:*	Síndrome de Sjögren Larson
- Ictiosis epidermolítica	Síndrome Refsum
- Ictiosis epidermolítica superficial	Síndrome MEDNIK (mental retardation–enteropathy–deafness–neuropathy–ichthyosis- keratodermia)
2. *Formas menores:*	
- Ictiosis epidermolítica anular	
- Ictiosis Curth-Macklin	
- Ictiosis epidermolítica autosómica recesiva	
- Nevus epidermolítico	
Otras formas	*Síndromes de ictiosis autosómicas con curso de la enfermedad letal*
- Queratodermia loricrina	- Síndrome de Gaucher tipo 2
- Eritroqueratodermia variable	- Síndrome CEDNIK (cerebral dysgenesis - neuropathy - ichthyosis
- Enfermedad de la piel exfoliada (*peeling skin disease*)	- palmoplantar keratoderma)
- Eritrodermia ictiosiforme congénita reticular	- Enfermedad por deficiencia de múltiples sulfatasas
- KLICK (keratosis linearis- ichthyosis - congenital keratoderma)	- Artrogrifosis renal
	Síndromes de ictiosis autosómicas con otros signos asociados
	- Síndrome KID (Keratitis–Ichthyosis–Deafness)
	- Síndrome de ictiosis–prematuridad
	- Enfermedad por depósito de lípidos neutros

Oji V, Tadini G, Akiyama M, Blanchet Bardon C, Bodemer C, Bourrat E, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: Results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Soreze 2009. J Am Acad Dermatol. 2010;63:607–41.

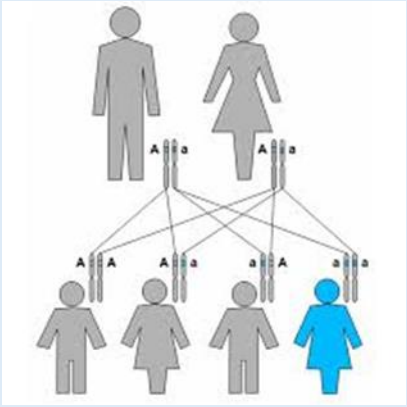
La IL es una enfermedad genéticamente heterogénea



Mutación gen TGM 1 (Otras ABCA12, ALOX12B y NIPAL4)

Ausencia

Enzima Transglutaminasa 1
(formación de la envoltura celular epidérmica cornificada)



No se observa correlación clara entre genotipo y fenotipo.

La enfermedad es autosómica recesiva.

Consejo genético a las familias afectadas: 25% de riesgo de recurrencia.

Diagnóstico

- Características clínicas del proceso

- Estudio molecular

- El diagnóstico prenatal :

  Análisis del ADN obtenido por amniocentesis y del material obtenido en biopsia de vellosidades coriónicas

  La ecografía puede permitir detectar una membrana colodión

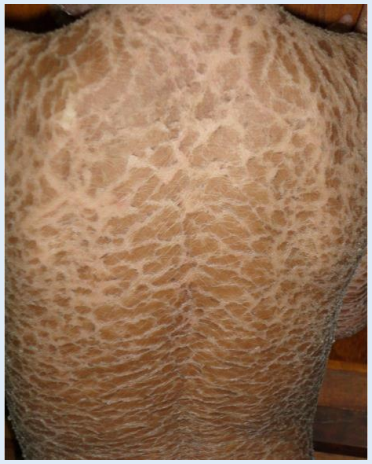
“Bebé colodión”

Cuidados unidades neonatología:

- Reposición de pérdida transepidérmica de agua
- Aplicación de lubricantes estériles no absorbibles : vaselina y parafina
- Profilaxis /tratamiento infecciones
- Baños con antisépticos

Sintomatología

- Marcado engrosamiento del estrato córneo
- Piel afectada por hiperqueratosis con formación de escamas
- lEscamas son grandes, oscuras y tienen aspecto en placas



- No suele existir una eritrodermia significativa
- La piel suele ocasionar prurito o dolor (grietas)
- Distrofia ungueal, alopecia cicatricial, queratodermia palmo-plantar

Sintomatología

La movilidad puede hallarse reducida por la rigidez de la piel

Ectropion persistente, complicaciones oculares

Distrofia ungueal, alopecia cicatricial, queratodermia palmo-plantar,

Retraso en el desarrollo / baja estatura

Hipohidrosis con intolerancia al calor

Déficit auditivo

Tratamiento sintomático

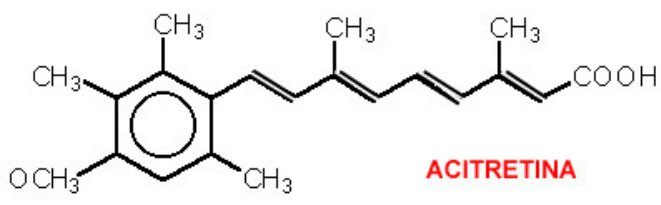
Tópico

HIDRATANTES

LUBRICANTES

QUERATOLÍTICOS

En los casos más severos se requieren los **retinoides por vía sistémica**.



Dado que e se trata de enfermedad crónica es necesario emplear **tratamientos efectivos, bien tolerados y seguros.**

Tratamiento tópico

Hidratantes	Lubricantes	Queratolíticos
Cloruro sódico	Parafina	Urea (> 5%)
Glicerol	Vaselina (petrolatum)	Ácido láctico
Urea (≤ 5%)		α-hidroxi-ácidos
		Ácido glicólico
		Ácido salicílico
		Propilenglicol
Queratolíticos con control de la proliferación y diferenciación epidérmica		
N-acetilcisteína		
Análogos de la vitamina D (calcipotriol y tacalcitol)		
Retinoides tópicos (tazaroteno, adapaleno, liarozol)		

Aranegui B , Hernández-Martín, A. Tratamiento de las ictiosis congénitas. Piel. 2014;29:43-8

H

- Los agentes hidratantes o humectantes incrementan la capacidad de la capa córnea de incorporar agua

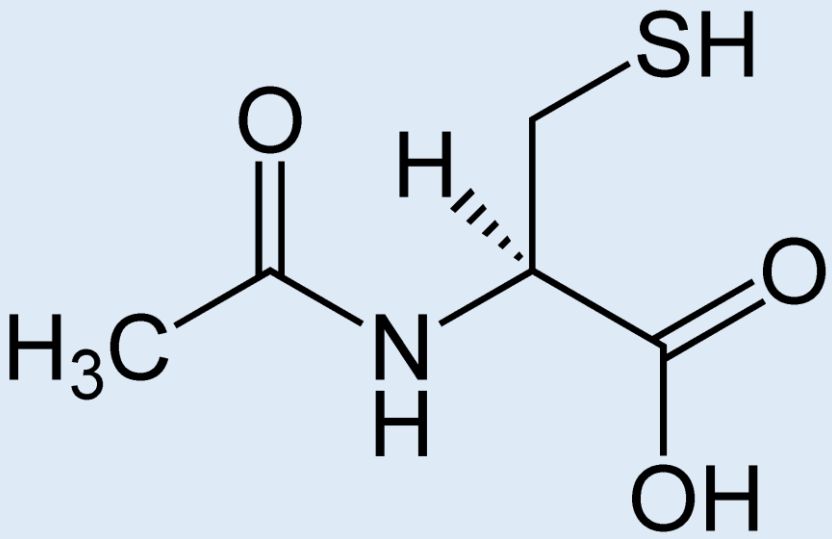
L

- Los lubricantes son sustancias oclusivas que forman una capa sobre la piel dificultando la pérdida de agua

Q

- Quertolíticos :Su mecanismo de acción se basa en una disminución de la cohesión de la capa córnea, incremento descamación, y disolución de queratinas y lípidos.
- Precaución : posibilidad de absorción sistémica en los niños y el riesgo de acidosis metabólica
- Algunos queratolíticos modulan además la proliferación y diferenciación de los queratinocitos

N-acetilcisteína (NAC)



- *Sekharam M et al Suppression of fibroblast cell cycle progression in G1 phase by NAC Toxicol Appl Pharmacol 1998; 149: 210-216*
- *Redondo P, Bauzá A. Topical NAC for lamellar ichthyosis Lancet 1999; 354: 1880*
- *Bassotti A, Moreno S, Criado E Successful Treatment with Topical NAC in Urea in Five Children with Congenital Lamellar Ichthyosis. Pediatr Dermatol. 2011; 28: 451-5*

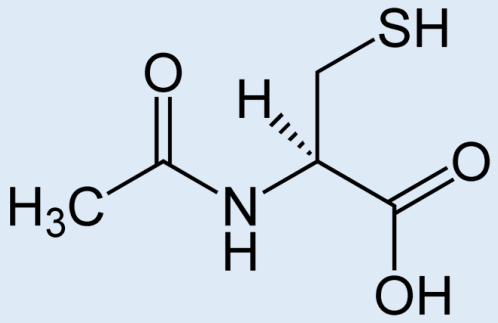
N-acetilcisteina

NAC es un derivado aminoacídico hipoalérgico y atóxico.

Antioxidante que presenta un efecto antiproliferativo en cultivos de Queratinocitos.

Concentraciones del 5-10%, en combinación con urea al 4-5%: Aplicación 2 veces al día durante las primeras / una aplicación diaria de mantenimiento.

Buena tolerancia por los pacientes exceptuando casos ocasionales de irritación cutánea leve.

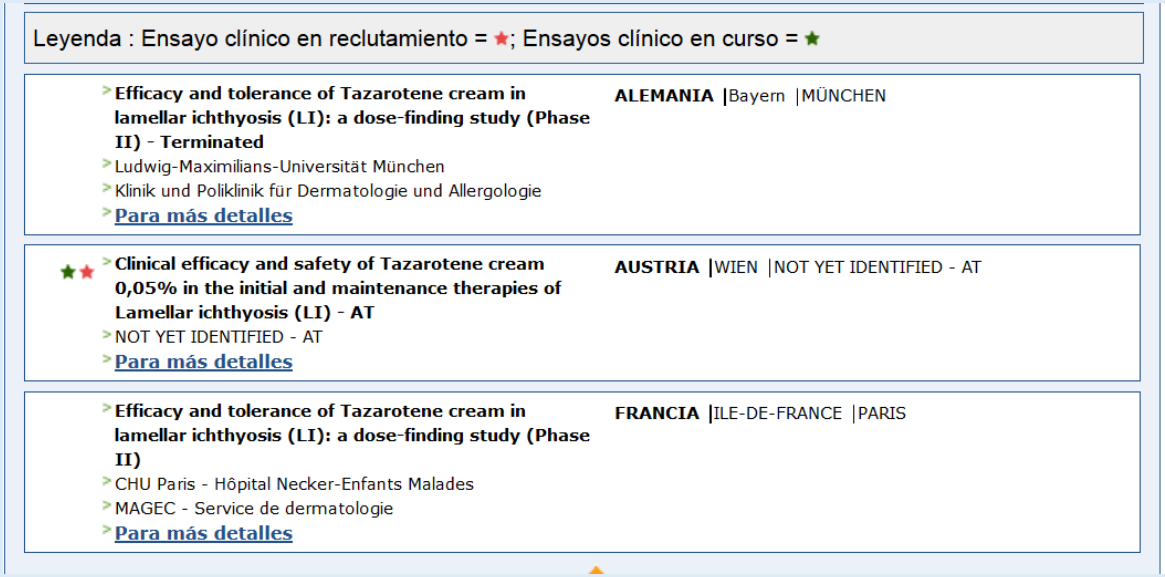


Derivados de la vitamina D

Calcipotriol : Limitado por dosis máxima semanal de 100 g en adultos. La extensión de la enfermedad es un factor limitante para su utilización en amplias superficies.

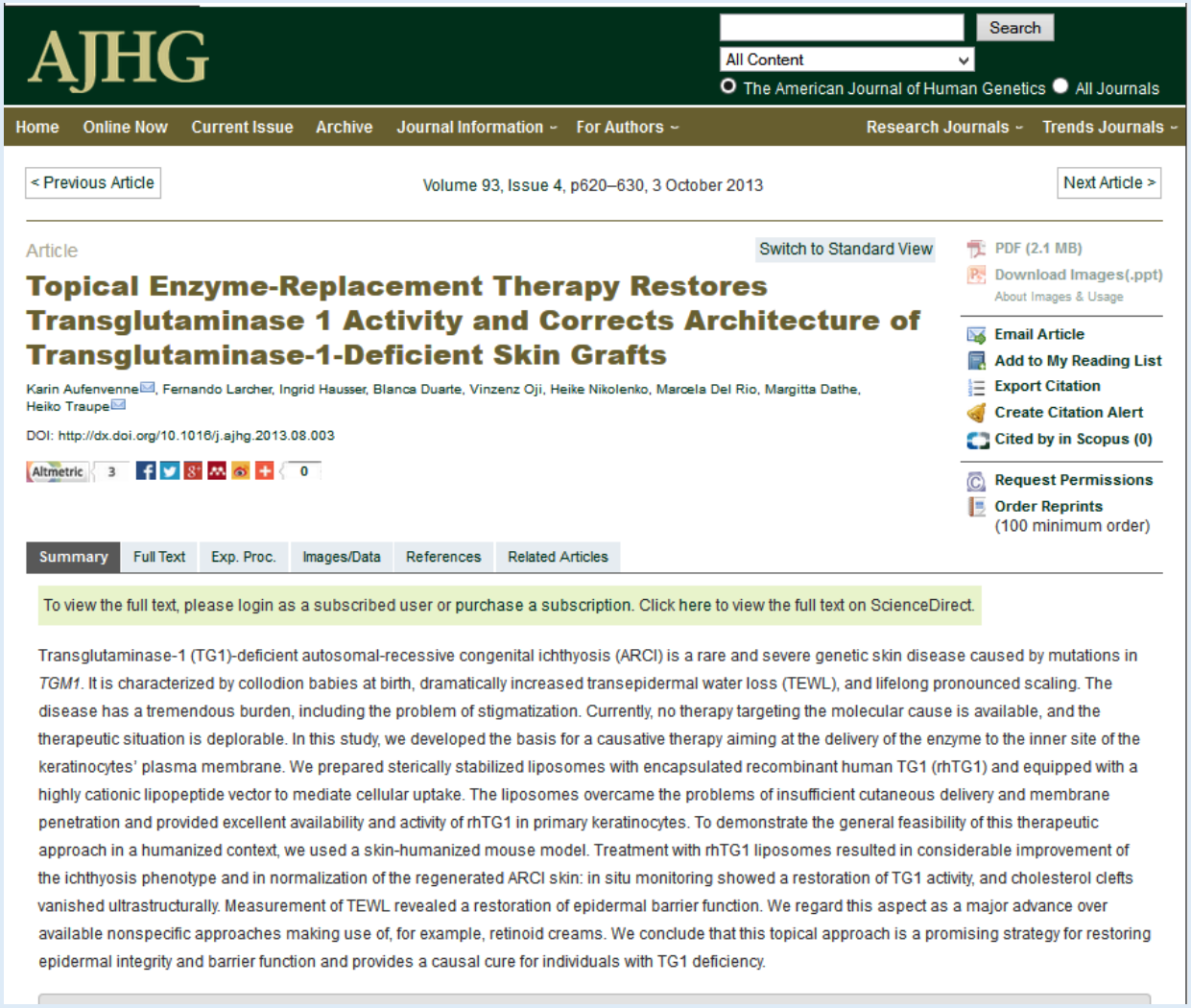
Retinoides

Tazaroteno 0,05% gel
(ensayo clínico)



Liarozol 5% crema. Sin estudios de efectos adversos a largo plazo (posibles efectos secundarios óseos en pacientes pediátricos tratados con retinoides tópicos)

Transglutaminasa 1 recombinante humana encapsulada en liposomas



AJHG

Search

All Content

The American Journal of Human Genetics All Journals

Home Online Now Current Issue Archive Journal Information ~ For Authors ~ Research Journals ~ Trends Journals ~

< Previous Article Volume 93, Issue 4, p620–630, 3 October 2013 Next Article >

Article Switch to Standard View

Topical Enzyme-Replacement Therapy Restores Transglutaminase 1 Activity and Corrects Architecture of Transglutaminase-1-Deficient Skin Grafts

Karin Aufenvenne, Fernando Larcher, Ingrid Hausser, Blanca Duarte, Vinzenz Oji, Heike Nikolenko, Marcela Del Rio, Margitta Dathe, Heiko Traupe

DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.08.003

Altmetric 3 0

PDF (2.1 MB)
Download Images(.ppt)
About Images & Usage
Email Article
Add to My Reading List
Export Citation
Create Citation Alert
Cited by in Scopus (0)
Request Permissions
Order Reprints
(100 minimum order)

Summary Full Text Exp. Proc. Images/Data References Related Articles

To view the full text, please login as a subscribed user or purchase a subscription. Click here to view the full text on ScienceDirect.

Transglutaminase-1 (TG1)-deficient autosomal-recessive congenital ichthyosis (ARCI) is a rare and severe genetic skin disease caused by mutations in *TGM1*. It is characterized by collodion babies at birth, dramatically increased transepidermal water loss (TEWL), and lifelong pronounced scaling. The disease has a tremendous burden, including the problem of stigmatization. Currently, no therapy targeting the molecular cause is available, and the therapeutic situation is deplorable. In this study, we developed the basis for a causative therapy aiming at the delivery of the enzyme to the inner site of the keratinocytes' plasma membrane. We prepared sterically stabilized liposomes with encapsulated recombinant human TG1 (rhTG1) and equipped with a highly cationic lipopeptide vector to mediate cellular uptake. The liposomes overcame the problems of insufficient cutaneous delivery and membrane penetration and provided excellent availability and activity of rhTG1 in primary keratinocytes. To demonstrate the general feasibility of this therapeutic approach in a humanized context, we used a skin-humanized mouse model. Treatment with rhTG1 liposomes resulted in considerable improvement of the ichthyosis phenotype and in normalization of the regenerated ARCI skin: in situ monitoring showed a restoration of TG1 activity, and cholesterol clefts vanished ultrastructurally. Measurement of TEWL revealed a restoration of epidermal barrier function. We regard this aspect as a major advance over available nonspecific approaches making use of, for example, retinoid creams. We conclude that this topical approach is a promising strategy for restoring epidermal integrity and barrier function and provides a causal cure for individuals with TG1 deficiency.

Precauciones tratamientos tópicos

La posibilidad de absorción sistémica debe ser tenida en cuenta especialmente en los niños, ya que tienen un menor grosor de la piel y un ratio más elevado del área de superficie cutánea/masa corporal.

En pacientes con extensión importante de la enfermedad es más elevado el riesgo de absorción sistémica.

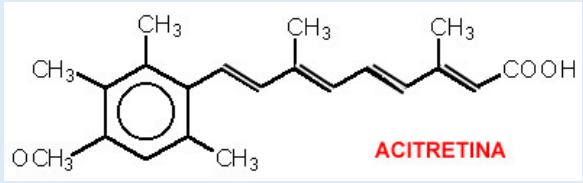
También es importante tener en cuenta que existen zonas como la cara o los pliegues en las que es conveniente emplear tratamientos tópicos menos potentes o a dosis más bajas.

Por último, el uso de queratolíticos potentes debe evitarse en zonas con fisuras

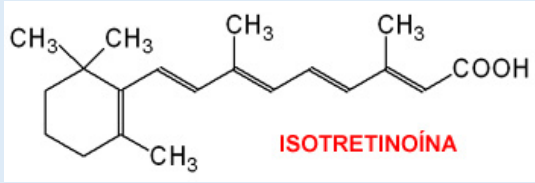
Retinoides sistémicos

Reducen el grosor epidérmico y la descamación con cierto riesgo de incremento de la fragilidad cutánea.

El **acitretino** es el retinoide más empleado. Uso limitado por los efectos adversos y teratogenicidad a largo plazo.

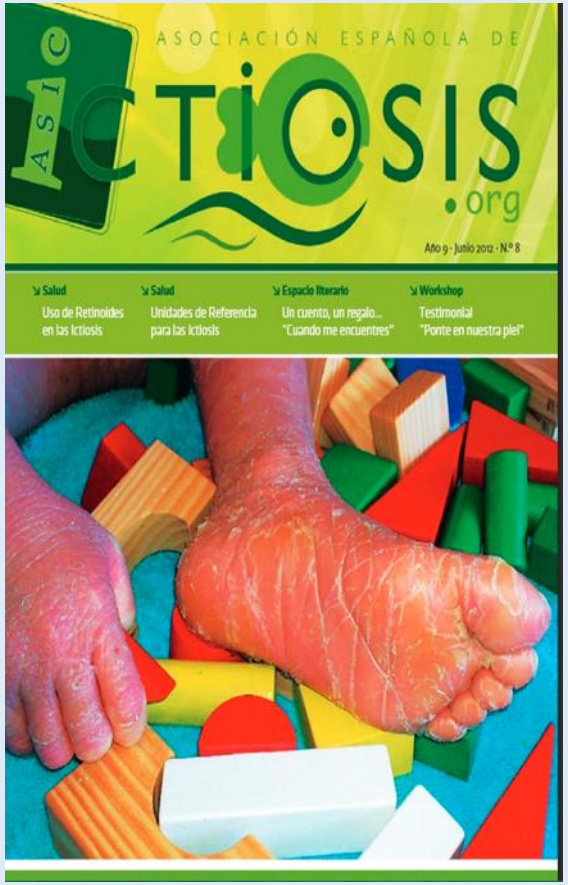


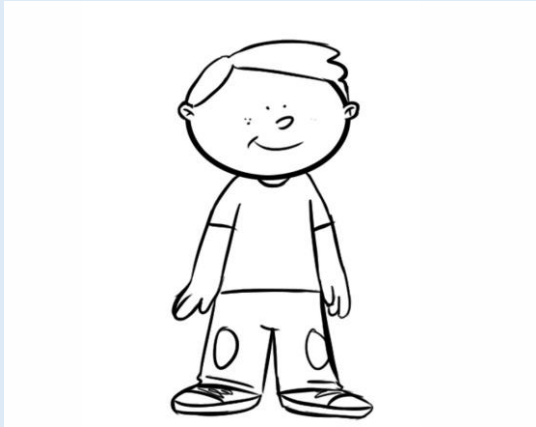
La **isotretinoína** puede ser una alternativa en mujeres en edad fértil que requieran tratamiento oral



Liarozol : No comercializado y aprobado por EMA y FDA como medicamento huérfano para ictiosis hereditarias . Mejor perfil de seguridad y tolerabilidad con respecto a la acitretina, especialmente la teratogenicidad a largo plazo

FÓRMULA MAGISTRAL TÓPICA DE N-ACETILCISTEINA EN UN PACIENTE PEDIATRICO CON ICTIOSIS LAMELAR





El paciente nace pretérmino como “bebe colodíon”.

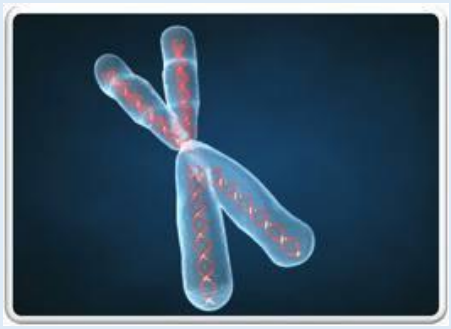
El juicio clínico es Dermatosis Ictiosiforme congénita.

Al alta hospitalaría se realiza seguimiento por

el servicio de dermatología.

Estudio genético y biopsia diagnóstica

11 meses identificación dos mutaciones en el gen de la transglutaminasa 1 (TGM1)

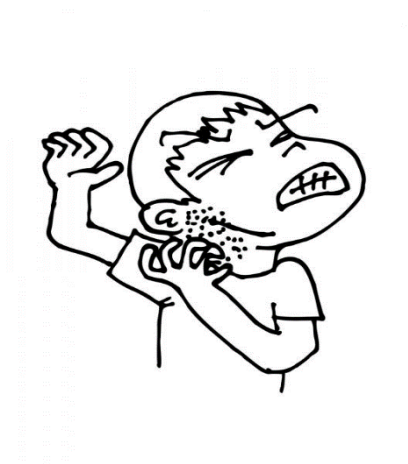


Ictiosis lamelar

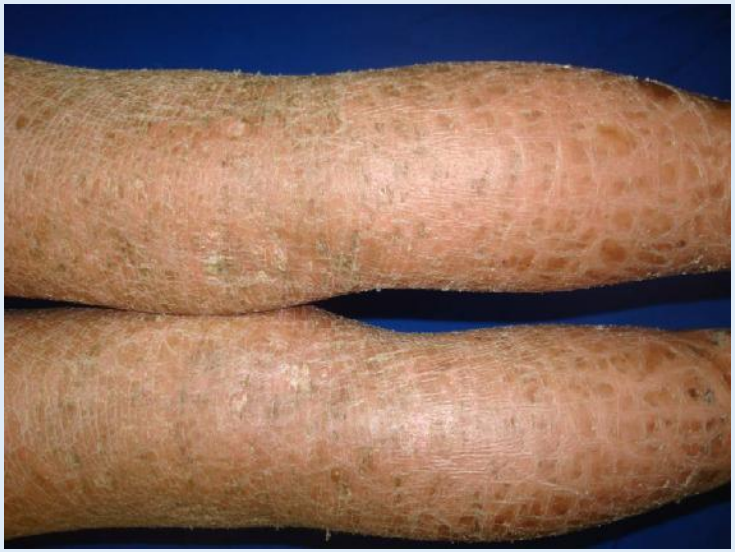
Evolución

El paciente con 4 años de edad presenta un empeoramiento clínico de forma manifiesta:

- Fisuras en muñecas y tobillos
- Intenso prurito con rascado y escoriaciones sobre todo en cuero cabelludo
- Descamación poligonal en grandes láminas en tronco y extremidades
- Ectropion empeorado. Fotofobia marcada



Tratamiento paliativo sintomatología cutánea

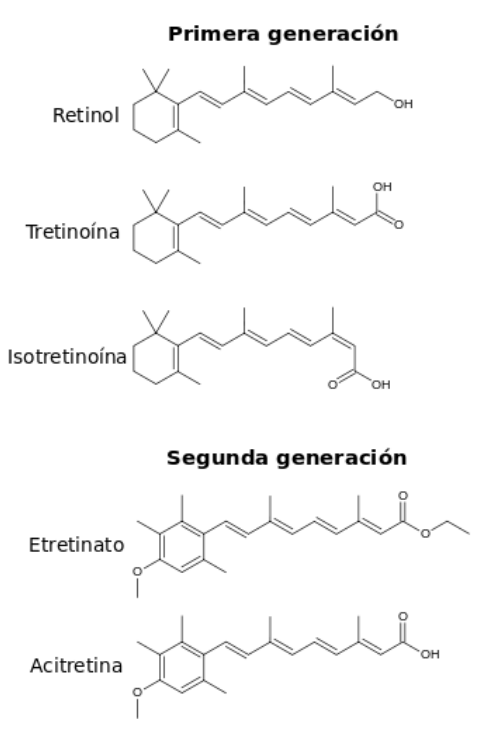


EMOLIENTES

QUERATILÍTICOS

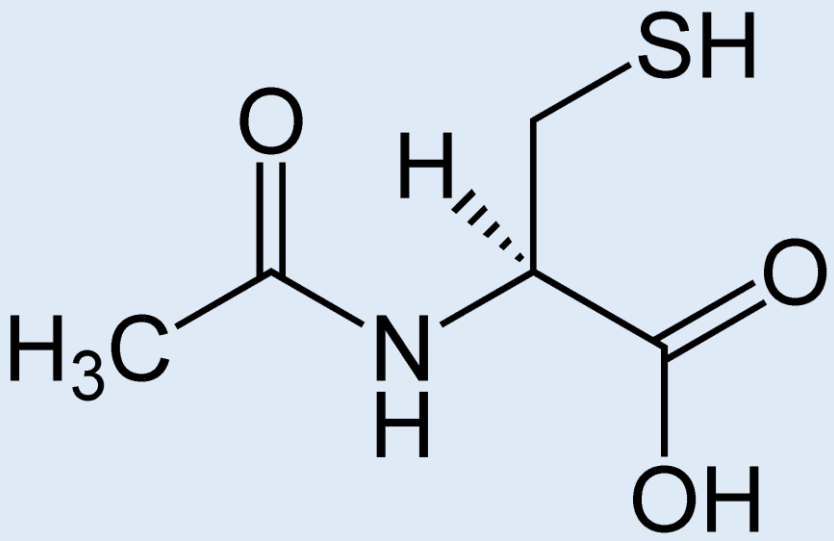
Emolientes y queratolíticos tópicos	
Exomega baño tratante®	Vaselina estéril
Champú costra láctea	Ureadin ® 5 y 10
Pediatril emoliente®	Mupirocina tópica y nasal
Lactum®	Emoliente Pierre- Fabre®
Dexeryl®	Aceite salicílico 5%
Kelual DS®	Propylacticare®
Keracur plus®	Sebacur champú®

Se plantea el tratamiento tópico con retinoides



Los progenitores se oponen al mismo

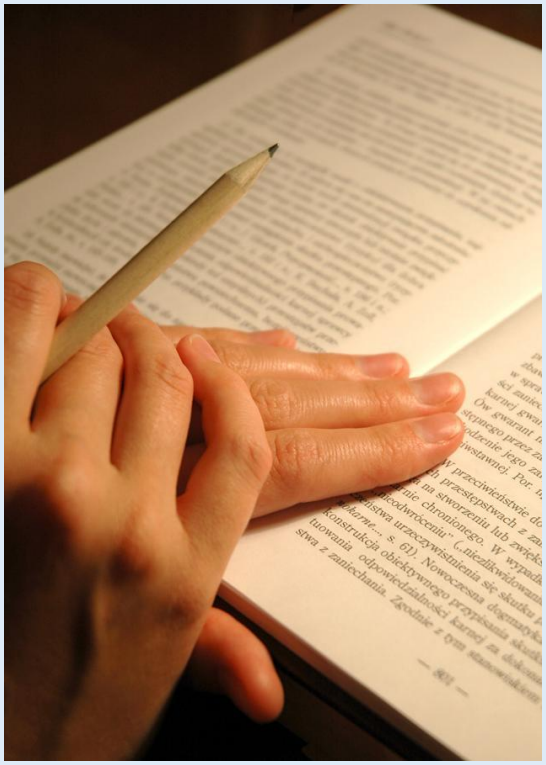
Tras revisión en literatura científica, los servicios de Dermatología y Farmacia deciden tratamiento tópico con N- acetilcisteina (NAC) + Urea



por su eficacia y escasa toxicidad en el tratamiento de Ictiosis lamelar.

Se solicita consentimiento informado de progenitores

Intervención farmacéutica



Diseño y elaboración de una crema O/W con N- acetilcisteína (NAC) 10% + Urea 5%

Modificación de la fórmula inicial según tolerancia y evolución del paciente

Pomada de NAC al 10% en cold cream

Composición :

N-acetilcisteina…… 10 g

Cold Cream…… 90 g

(caducidad empírica 6 meses)

Aparicio Lucas I; Canoura Fernandez I; Labajo Molpeceres A; Garcia Rodicio S Pomada de NAC al 10% en cold cream: desarrollo y aplicación clínica en ictiosis lamelar. Comunicación poster 54 Congreso de la SEFH. Zaragoza 2009

N-acetil cisteína 10% + urea 5% en NeoPCL W/O

Composición:

N-acetilcisteina…….... 10 g

Urea……..…...5 g

Neo PCL W/O……..……64 g

Agua destilada estéril 1000 mL...20 mL

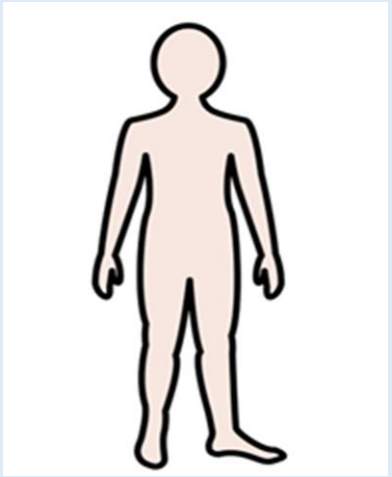
(caducidad: 45 días frigorífico)

PN/L/FM/777/00 : N-acetil cisteína 10% + urea 5% en NeoPCL W/O . Servicio de Farmacia .Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada)

Tras estudio de las propiedades fisicoquímicas de la NAC (excelente solubilidad acuosa)

la patología cutánea del paciente, donde la fórmula debe aplicarse por gran parte de la superficie corporal incluyendo el cuero cabelludo

Base de absorción o/w autoemulsionable no iónica (Neo PCL O/W)



Esta mejora la extensibilidad en la aplicación (en comparación con la emulsión o/w), sin dejar residuo apreciable y más fácilmente lavable

NAC en fase acuosa

+

Glicerina

1ª intervención

N-acetilcisteína 10% + Urea 5% en emulsión O/W
Fase acuosa
N-acetilcisteína ….....……10 g
Urea……..…..... 5 g
Glicerina……..……...…. 5 g
Agua estéril irrigación…..... 55 mL
Fase oleosa
Neo PCL O/W…….…….…. 25 g
Caducidad: 30 días Tª ambiente *

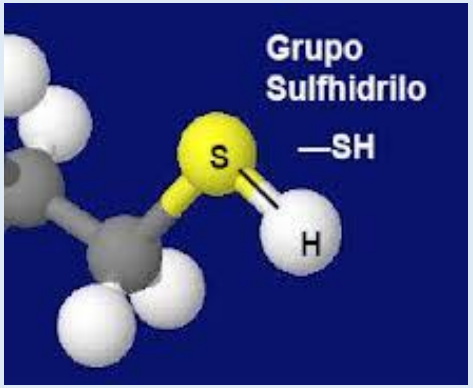
(* USP capitulo <795>Pharmaceutical Compounding—Nonsterile Preparations)

Mejoría en hiperqueratosis y descamación

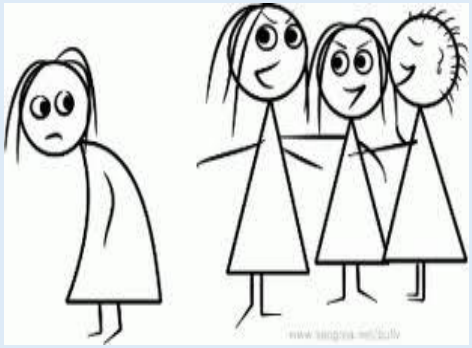
A. Antes del tratamiento

B. 4 semanas después

A pesar de la buena respuesta, los progenitores refieren un intenso olor desagradable tras la aplicación de la fórmula



El olor responde a la presencia de grupos sulfidrilo en la molécula de la NAC



Como consecuencia la calidad de vida del paciente se ve disminuida debido al rechazo que provoca dicho efecto en su entorno más próximo

Petición familiar posible corrección de las propiedades organolépticas de la fórmula

Valoración varias alternativas

2ª intervención

N-acetilcisteina 10% + Urea 5% en emulsión O/W

Fase acuosa

N-acetilcisteina …... ……...10 g

Urea…….. 5 g

Glicerina……..….5 g

Agua estéril irrigación…….....55 mL

Fase oleosa

Neo PCL O/W……....25 g

Esencia de romero……..…..1.5 mL

3ª intervención

N-acetilcisteina 10% + Urea 5% en emulsión O/W
Fase acuosa
N-acetilcisteina …... ……...10 g
Urea…….. 5 g
Glicerina……..….5 g
Hidróxido sódico pH 4,5- 5,5
Agua estéril irrigación…..…....55 mL
Fase oleosa
Neo PCL O/W……....25 g
Esencia de romero……..1.5 mL

Dávila Seijo P, Flórez A, Dávila Pousa C, Ferreira Táboas C, No N, De la Torre C. F. ***Topical N-Acetylcysteine for the Treatment of Lamellar Ichthyosis: An Improved Formula****. Pediatr Dermatol._2014 Mar 6. doi: 10.1111/pde.12305.*

En la actualidad, tras 19 meses de tratamiento, el paciente únicamente recibe por vía tópica NAC + urea y un agente hidratante.

Conclusiones

- El inicio del tratamiento tópico con N-Acetilcisteina 10% ha sido efectiva en la hiperqueratosis y la descamación, que se han visto notablemente disminuidas desde los primeros días de aplicación.

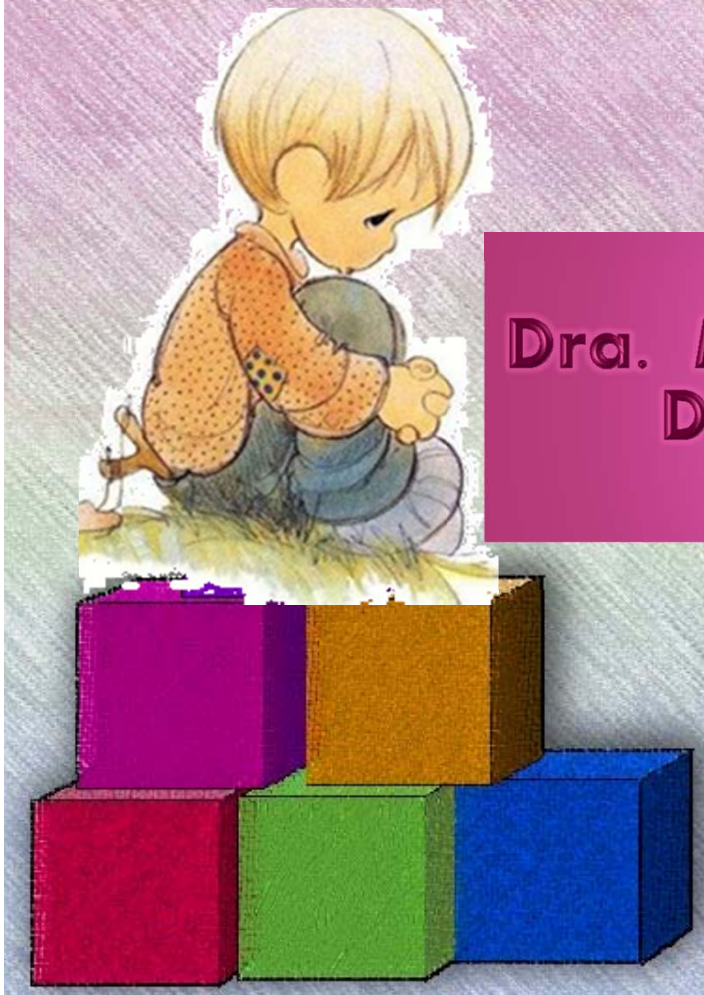
- La inclusión en la fórmula de la esencia de romero para amortiguar las características organolépticas ha favorecido en gran medida la adherencia al tratamiento y su integración en el entorno escolar.

- El incremento del pH ha favorecido la disminución del prurito en las fisuras y mejor tolerancia

- Se ha evitado o retrasado el inicio de tratamiento con retinoides y la excesiva utilización de emolientes y queratolíticos comerciales.

"LA PARÁLISIS DE
NO PODEMOS HACER NADA
es más frecuente de
lo que nos gustaría.
Por suerte, tiene cura"

Calidad de la prescripción y dispensación en la formulación magistral pediátrica. Papel de la oficina de farmacia y de los Colegios



Dra. Mª Dolores Ruiz López
Departamento de Galénica
ICOFMA

Sevilla 10 Abril de 2014

OBJETIVOS

Definir y poner de manifiesto la importancia que la prescripción y dispensación tienen en la calidad seguridad y eficacia de las fórmulas magistrales

Añadir valor al proceso de dispensación por parte del farmacéutico de Oficina de farmacia mediante la atención individualizada permitiendo una farmacoterapia eficaz y segura

Optimizando el uso racional de estos medicamentos.

FORMULA MAGISTRAL

"medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por el farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de las sustancias medicinales que incluye, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en su farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario".

medicamento Individualizado

La necesidad de informar al paciente

PRESCRIPCIÓN

- La prescripción médica es el resultado de un proceso lógico-deductivo mediante el cual el prescriptor, concluye en una orientación diagnóstica y toma una decisión terapéutica

- Esta decisión implica el uso de medicamentos (Especialidades o F.M.) lo cual es plasmado en una RECETA MÉDICA

Documento de comunicación médico Farmacéutico, Refleja la información detallada del la terapeutica a aplicar en base a ella se elabora se elabora el medicamento

PRESCRIPCIÓN

- LEGALES
- GALENICOS
- PRACTICOS

PRESCRIPCIÓN

LEGALES

- Ley General de Sanidad (14/1986, de 25 de Abril)
- Ley de Garantías y uso racional de los medicamentos y productos Sanitarios (29/2006, de 26 de Julio artículo 85)
- Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación.,

RECETA MÉDICA

1.Datos del prescriptor
2. Fecha
3. Datos del paciente
4. Preposición
5. Asignación
5.1. Fármaco (o principio activo) principal
5.2. Coadyuvante/s (Intolerancias/alergias del paciente)
5.3. Correctivos: sustancias que sirven para enmascarar sabores, modificar viscosidades, etc.
5.4. Excipiente: Especificación del tipo de vehículo, tipo de excipiente

RECETA MÉDICA

5.5. Forma farmacéutica: es muy importante indicar si la fórmula magistral se prescribe en forma de cápsulas, suspensión, solución, crema, gotas...

5.6. Dosificación por unidad o cantidad total a preparar

5.7 Nunca nº o simbolos que no puedan ser descifrados mas que por el farmaceutico elaborador

6. Indicación

7. Zona de aplicación

8. Observaciones (Dudas, aclaraciones o sugerencias que el médico pueda plantea al farmacéutico formulista)

FORMULA MAGISTRAL

La prescripción y uso racional de estos medicamentos queda depositada en los profesionales sanitarios implicados en su utilización.

PRESCRIPCIÓN

GALENICOS

- ☑ Utilizarlas para cubrir vacíos terapéuticos o adaptar los medicamentos a pacientes concretos
- ☑ No prescribir principios activos que han sido retirados del mercado por su mala relación beneficio/riesgo, ni otros en los que esta relación sea desfavorable.
- ☑ No asociar más de dos p.a. salvo en aquellos casos en los que esa asociación este claramente indicada
- ☑ No prescribir más cantidad de la necesaria

PRESCRIPCIÓN

GALENICOS

- ☑ No habrá incompatibilidades entre ninguno de los componentes de la composición.
- ☑ Los excipientes deberá el prescriptor definirlos claramente en la fórmula.
- ☑ Si el prescriptor decide dejar la elección del excipiente a criterio del farmacéutico, deberá indicar claramente que tipo de forma farmacéutica desea y las características que se le precisan.

PRESCRIPCIÓN

GALENICOS

- ☑ Si alguno de los componentes de la fórmula es especialmente activo, el prescriptor pondrá especial cuidado en escribir la cantidad claramente, incluso en letras. Nunca el exceso de rigor será excesivo.
- ☑ Si la dosificación es en gotas se indicará en números romanos seguido preferiblemente de la palabra gotas, con el fin de no confundirla con gramos.
- ☑ La cantidad total de la fórmula se corresponderá y será proporcional a la duración del tratamiento
- ☑ Facilitar siempre al paciente las instrucciones de uso.

PRESCRIPCIÓN

PRACTICOS

- ☑ La escritura por medios mecánicos o informáticos, y no manuscritos, para evitar confusiones y errores de interpretación. Evitando abreviaturas de interpretación o adivinanzas dudosas por parte del farmacéutico.)

- ☑ Facil comunicación Medico-farmaceutico para confirmar o aclarar dudas sobre posibles dosis excesivas, o si la redacción de la fórmula induce a error. Este intercambio de información o registro entre profesionales demuestra un alto grado de responsabilidad y motiva la distinción entre las dos profesiones, medicina y farmacia, siendo un acto siempre beneficioso para el paciente.

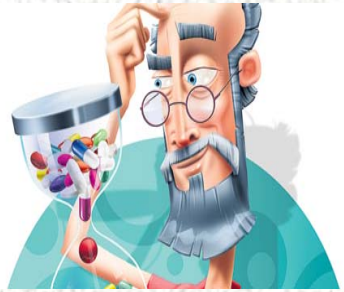
PRESCRIPCIÓN

Buena prescripción

- Maximizar la efectividad en el uso de los medicamentos
- Minimizar los riesgos a los que se somete al paciente al usar un medicamento
- Minimizar los costos en la atención de salud por medio del uso racional del medicamento.

OMS USO RACIONAL : la prescripción del mas adecuado, la disponibilidad oportuna del mismo, un precio asequible, su dispensación en condiciones debidas y su utilización en intervalos y periodo de tiempo adecuado

PRESCRIPCIÓN



Errores en la prescripción

- Empleo de p.a en situaciones clínicas que no lo requieran
- Dosis inadecuadas, o mal expresadas (mg en vez de mcg ; % en vez de ‰) mala elección de la vía de administración y/o duración del tratamiento
- Excipientes indefinidos (vt % mtg; graduación alcohólica..)
- Escribir la receta e indicaciones para el farmacéutico y el paciente con letra ilegible
- Uso de productos farmacéuticos de eficacia y/o seguridad cuestionables o de asociación injustificada

DISPENSACIÓN

Acto profesional por el que el farmacéutico ante la solicitud de un medicamento y tras una información procede a la entrega del medicamento el proceso debe ser realizado por un farmaceutico (o bajo la supervisión de este profesional)

Este proceso exige una participación activa del farmacéutico en la mejora de la calidad de vida del paciente

Información que le aporta en esta dispensación: Indicación, como debo de tomarlo, que debo de hacer si se me olvida una toma que efectos adversos puede presentar, que precauciones debo de tomar...caducidad, que hacer en caso de intoxicación esquema horario de administración donde se anota la dosis y la frecuencia prescrita al paciente

Seguimiento farmacoterapéutico

SEGUIMIENTO FARMACOTERAPEUTICO

- ☑ Añadir valor al proceso de dispensación mediante la atención individualizada permitiendo una farmacoterapia: integral eficaz y segura
- ☑ Nos permite potenciar las contribuciones del farmaceutico de O.F.a la atención primaria de los pacientes
- ☑ Identificar necesidades de los pacientes relacionadas con su farmacoterapia.

SEGUIMIENTO FARMACOTERAPEUTICO

- ☑ Asegurar que toda farmacoterapia del paciente esta indicada, es efectiva, es segura y el paciente puede/quiere cumplir.

- ☑ Trabajar en colaboracion con los demas miembros del equipo sanitario

F.O. ⇓ VALOR UNICO

Aporta valor al cuidado del paciente identificando necesidades y problemas no resueltos

Problemas de La farmacoterapia

INDICACIÓN

¿Medicamentos innecesarios ?

¿Sería necesario alguno mas?

EFECTIIVIDAD

¿Medicamento ineficaz?

¿Dosis demasiado baja?

¿Interacción que reduce la eficacia?

SEGURIDAD

¿Reacciones adversas?

¿Dosis demasiado altas?

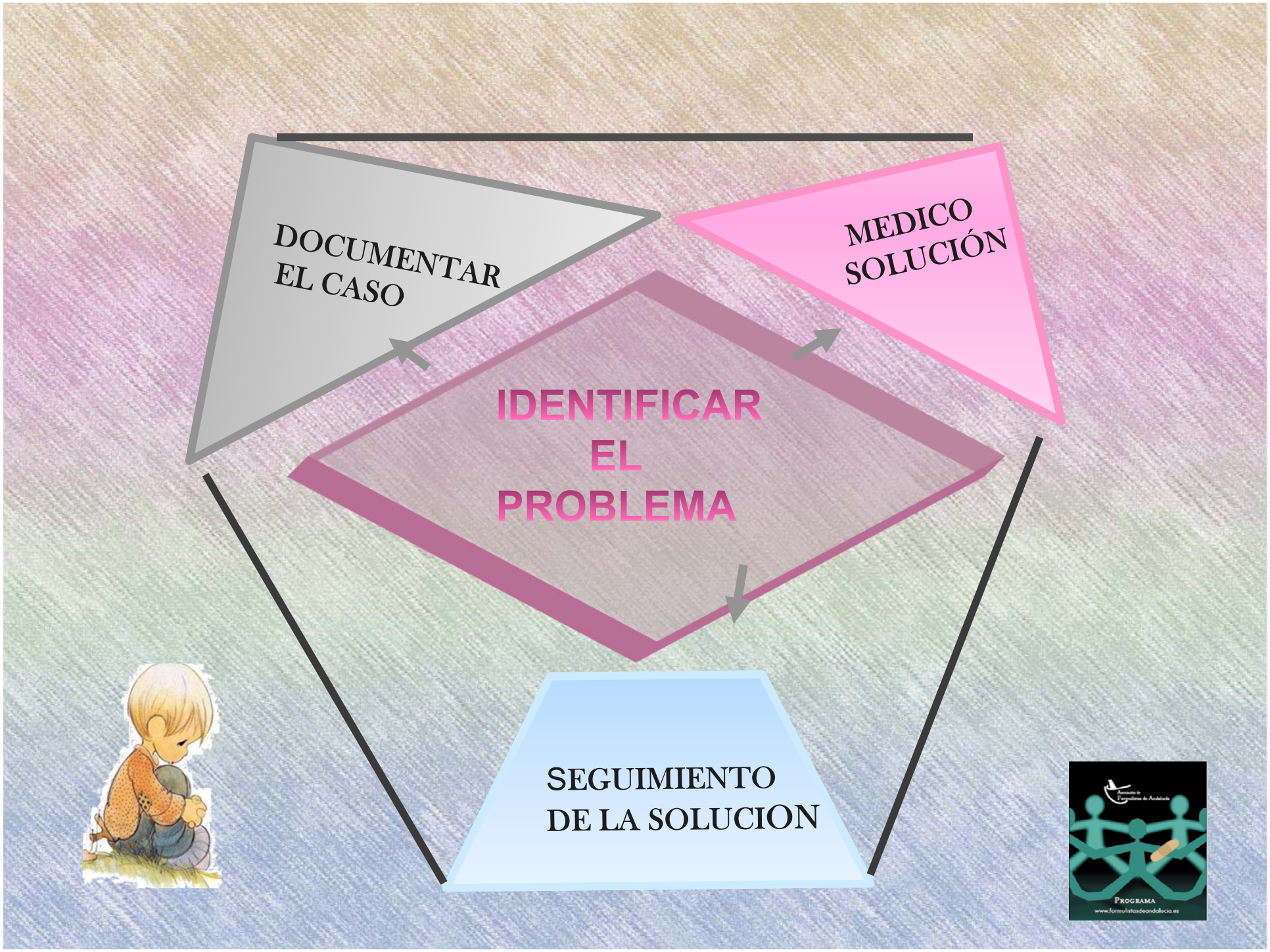
¿Interacción que incremente toxicidad?

ADHERENCIA

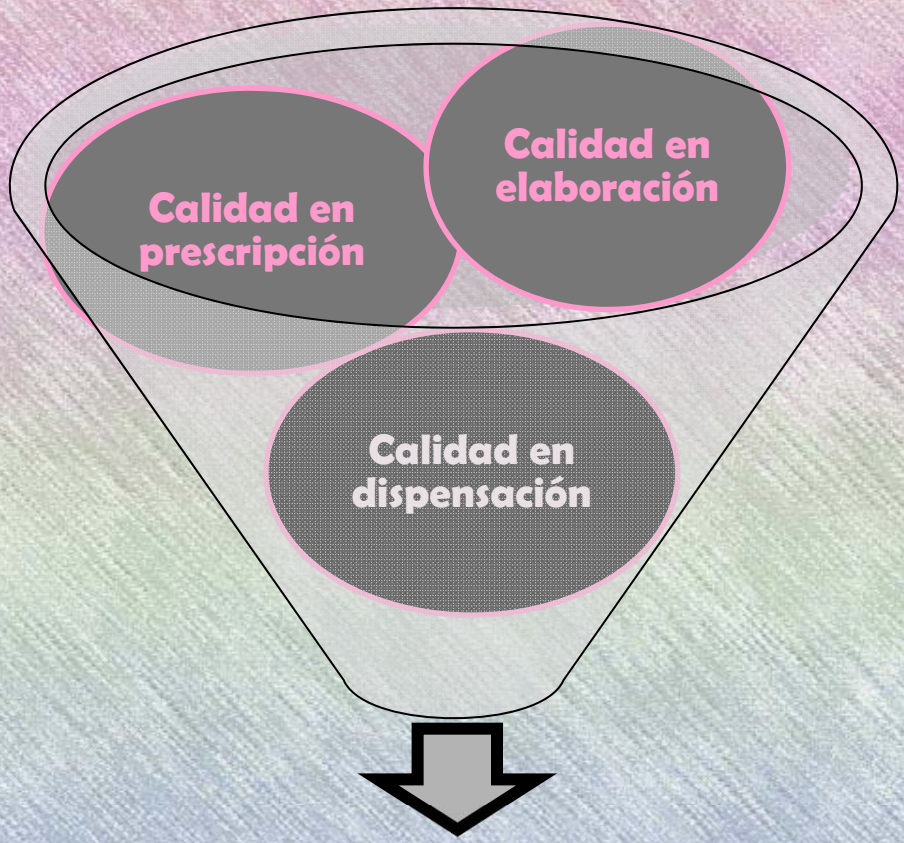
¿Voluntad de tomar los Medicamentos ?

¿Capacidad/habilidad para tomarlos?

Pharmaceutical Care Practice: The Clinician's Guide. RJ Cipolle, LM Strand, PC Morley. 2nd Ed. McGraw-Hill. 2004.

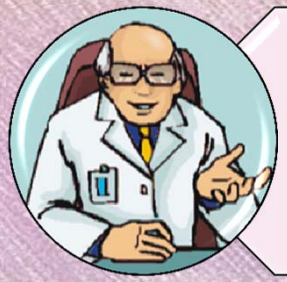

DOCUMENTAR
EL CASO
MEDICO
SOLUCIÓN
IDENTIFICAR
EL
PROBLEMA
SEGUIMIENTO
DE LA SOLUCION
PROGRAMA

PRESCRIPCIÓN-DISPENSACIÓN



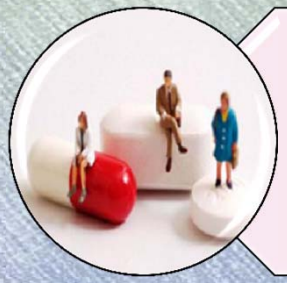
FORMULAS DE CALIDAD SEGURAS Y EFICACES

PROBLEMAS ACTUALES



MEDICO:
requisitos de la prescripción
formación formulación

FARMACEUTICO
vehículos,
patologias



PACIENTE
posologia
modo de empleo

PROPUESTAS DE MEJORAS

- ☑ Asegurar unas condiciones que permitan mayor conexión entre los interesados en la formulación magistral.

- ☑ Iniciativas de colaboración entre los colegios profesionales de farmacéuticos y médicos para mejorar y promover la formación y las líneas de dialogo y trabajo: cursos, talleres, creación de grupos de trabajo

- ☑ Creación de comisiones mixtas de ambos profesionales : Médicos de diferentes especialidades y farmacéuticos para mantener viva y actualizada esta práctica farmacéutica, que permitiría al médico tener contacto con el farmacéutico lo que ayudaria a desarrollar, mejorar y facilitar esta labor

MEJORAS

- ☑ Recomendación a las facultades de medicina y farmacia la introducción de mejoras en el apartado de formulación magistral dentro de la terapéutica actual , a través de estudios de postgrado específicos, de la inclusión de seminarios en las carreras de medicina y farmacia , así como de actualizaciones para los residentes en periodo de formación, cursos, talleres, creación de grupos de trabajo potenciando las habilidades en la prescripción y en la comunicación con el paciente
- ☑ Analizar y valorar lo que nos pueden aportar las nuevas tecnologías en el mundo de la prescripción .

–La creación de bases de datos conjuntas e interactivas que pudieran servir tanto al médico como al farmacéutico elaborador

MEJORAS

- ☑ La elaboración y puesta en marcha de un modelo de receta médica para formulación magistral, capaz de abarcar toda la demanda de componentes y excipientes que mejor se adecuen al perfil del paciente y su patología y que facilitaría la prescripción, disminuyendo así los posibles errores e inespecificidades con que nos encontramos

- ☑ La elaboración y puesta en marcha de modelo de algoritmos de prescripción para formulación magistral

- ☑ La elaboración y puesta en marcha de protocolos de dispensación

RECETA VIA ORAL

FACULTATIVO

LOGO O MEMBRETE

Nombre y apellidos: _____

Número de Colegiado: _____

Clínica/consulta: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____ email: _____

PACIENTE

Nombre y apellidos: _____

NASS: _____

Fecha _____

PRESCRIPCIÓN

COMPONENTES

Nombre del principio activo y cantidad (DOE/DCI)

C1: _____

C2: _____

C3: _____

C4: _____

C5: _____

C6: _____

Forma farmacéutica: (comprimidos, solución, cápsula….) _____

Dosis por Unidad: (en caso de cápsulas) _____

Cantidad total a fabricar _____

EXCIPIENTES

Vía oral:

- ❑ Jarabe simple
- ❑ Ora -sweet®
- ❑ Ora -plus®
- ❑ Ora –sweet SF®
- ❑ Coadyuvantes: Intolerancias/alergias
- ❑ Edulcorantes
- ❑ viscosizantes

ADVERTENCIAS/ FORMA DE ADMINISTRACIÓN

ADVERTENCIAS al farmacéutico elaborador

Según farmacia hospitalaria de procedencia

ADVERTENCIAS Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN al paciente

FIRMA/SELLO

Esta receta caduca a los diez días.
La medicación no superará tratamientos de más de tres meses
La receta quedará en poder de la farmacia

RECETA VIA TÓPICA

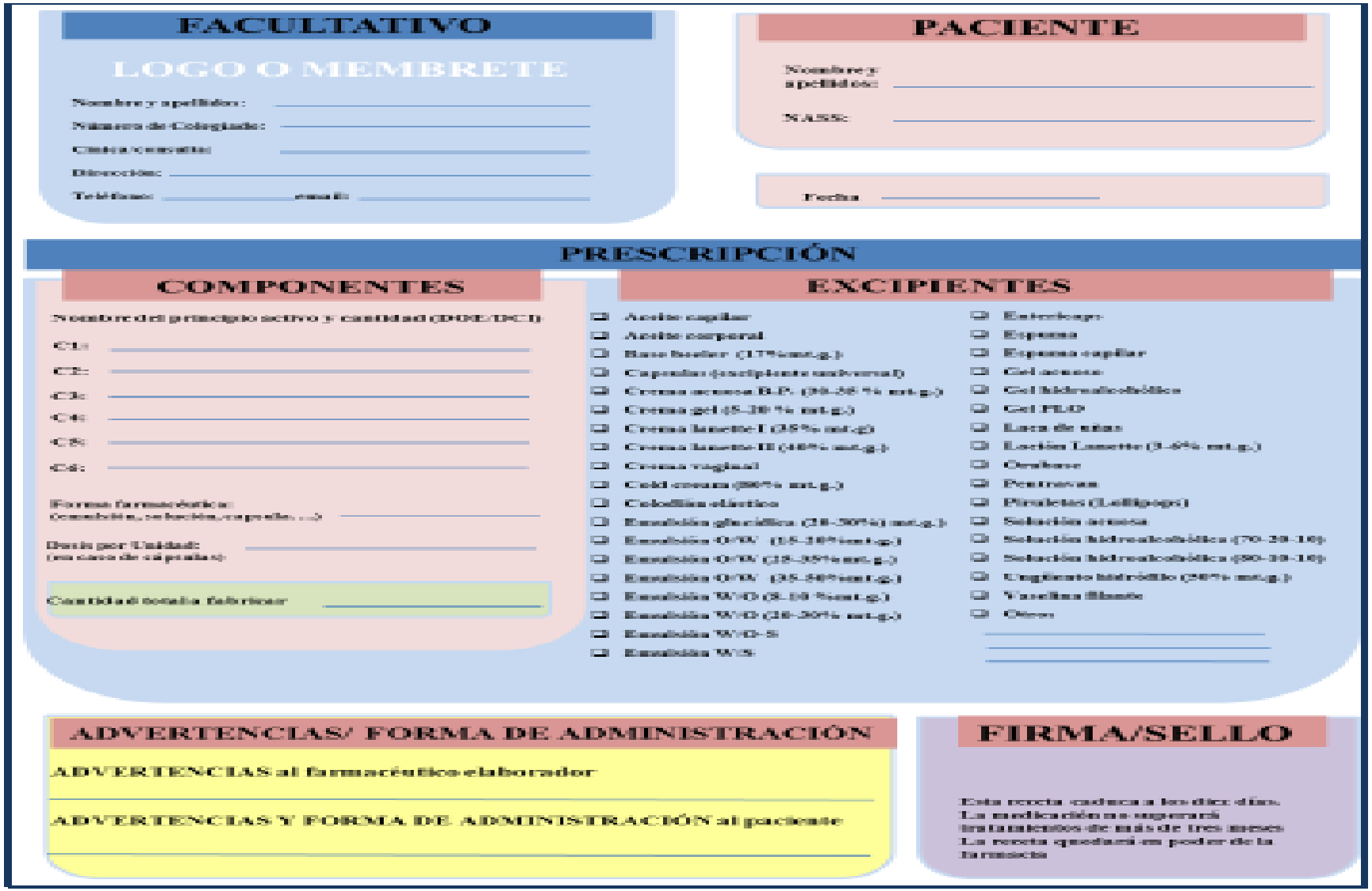


Figura 62.–Modelo de propuesta para la receta médica de formulación magistral dermatológica.

COMPONENTES

Nombre del principio activo y cantidad (DOE/DCI)

C1: _____

C2: _____

C3: _____

C4: _____

C5: _____

C6: _____

Forma farmacéutica:
(emulsión, solución, capsula….) _____

Dosis por Unidad:
(en caso de cápsulas) _____

Cantidad total a fabricar _____

EXCIPIENTES

- ❑ Aceite capilar
- ❑ Aceite corporal
- ❑ Base beeler (17%mt.g.)
- ❑ Capsulas (excipiente universal)
- ❑ Crema acuosa B.P. (30-35 % mt.g.)
- ❑ Crema gel (5-20 % mt.g.)
- ❑ Crema lanette I (35% mt.g)
- ❑ Crema lanette II (40% mt.g.)
- ❑ Crema vaginal
- ❑ Cold cream (80% mt.g.)
- ❑ Colodión elástico
- ❑ Emulsión glucídica (20-30%) mt.g.)
- ❑ Emulsión O/W (15-20%mt.g.)
- ❑ Emulsión O/W (25-35%mt.g.)
- ❑ Emulsión O/W (35-50%mt.g.)
- ❑ Emulsión W/O (8-10 %mt.g.)
- ❑ Emulsión W/O (20-30% mt.g.)
- ❑ Emulsión W/O-S
- ❑ Emulsión W/S
- ❑ Entericaps
- ❑ Espuma
- ❑ Espuma capilar
- ❑ Gel acuoso
- ❑ Gel hidroalcohólico
- ❑ Gel PLO
- ❑ Laca de uñas
- ❑ Loción Lanette (3-6% mt.g.)
- ❑ Orabase
- ❑ Pentravan
- ❑ Piruletas (Lollipops)
- ❑ Solución acuosa
- ❑ Solución hidroalcohólica (70-20-10)
- ❑ Solución hidroalcohólica (80-10-10)
- ❑ Ungüento hidrófilo (50% mt.g.)
- ❑ Vaselina filante
- ❑ Otros

_____

_____

_____

ALGORITMOS

ANEXO IV. Algoritmos para seleccionar los excipientes

FORMULAS TOPICAS

1.- ¿ La fórmula debe aplicarse en el cuero cabelludo?

- Si → Pasar al siguiente algoritmo
- No → 2- ¿ La afección necesita oclusión (p.e. psoriasis, ictiosis, eczema seco) ?
  - Si → Se elegirá una pomada anhidra siempre que la localización de la afección o las características del paciente no impidan un buen cumplimiento. En caso En caso contrario se prepararía una emulsión
  - No → 3.- ¿ El preparado se va a aplicar sobre una herida, abrasión o quemadura?
    - Si → Se elegirá una solución o, si se desea una consistencia semisólida, un gel.
    - No → 4.- ¿ Se trata de una piel grasa ?
      - Si → Si se desea una consistencia semisólida se elegirá un gel o una emulsión silicónica; si se prefiere un líquido una solución o suspensión.
      - No → 5.- ¿ Se desea una fórmula con poca grasa ? (también tendrá muy poca o nula oclusividad).
        - Si → Si se desea una consistencia semisólida se elegirá una crema gel y si se quiere líquida una loción O/W.
        - No → 6.- ¿ Se pretende conseguir una cierta oclusividad y no importa que la crema tenga un aspecto bastante graso ?
          - Si → Elegir una crema W/O.
          - No → Elegir una crema O/W.

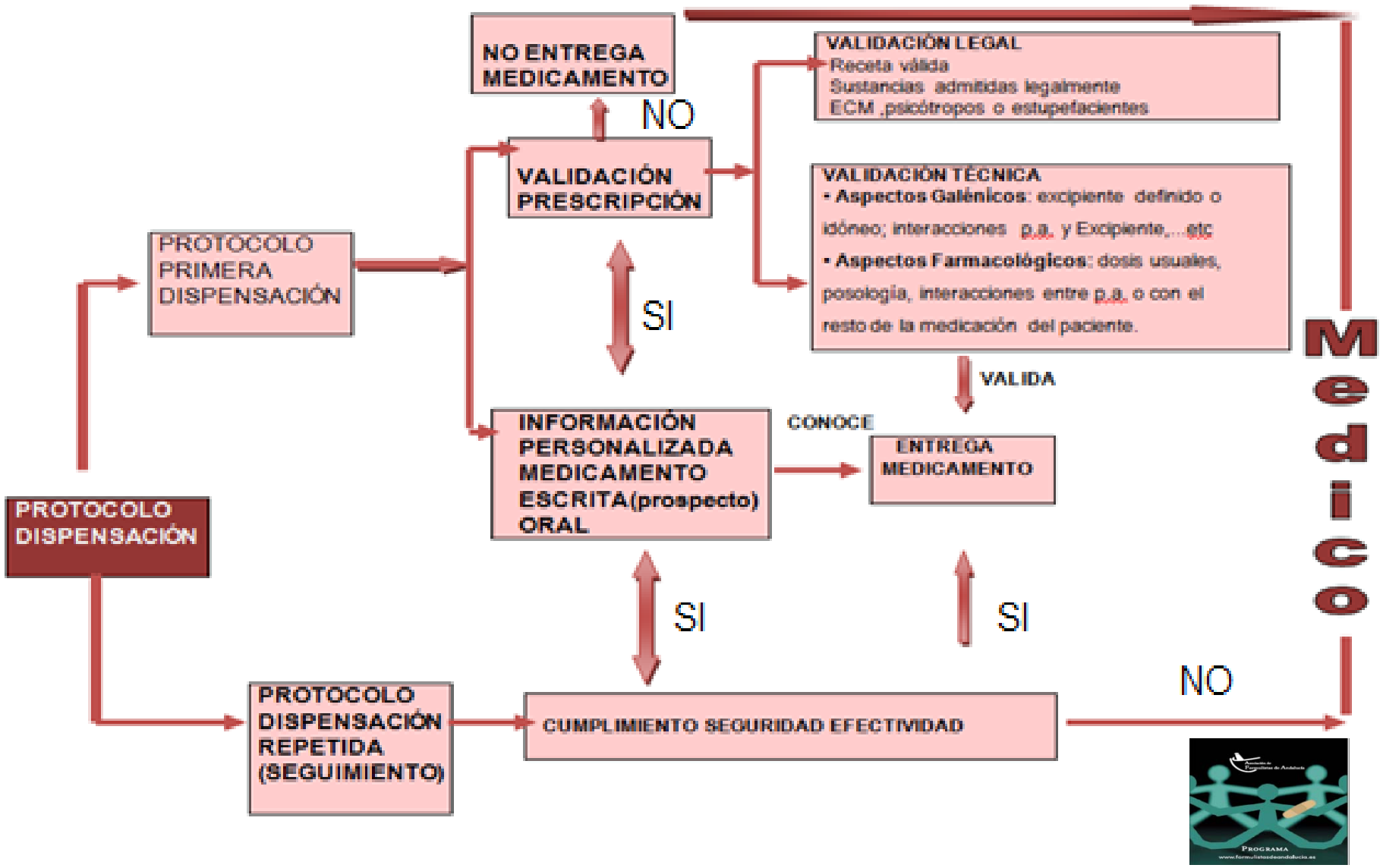
ALGORITMOS

FORMULAS PARA EL CUERO CABELLUDO

1.- ¿ La afección necesita oclusión (p.e. psoriasis, ictiosis, eczema seco) ?

- Si → Se elegirá una loción oleosa (p.e. vaselina líquida) cuando las características del paciente no impidan un buen cumplimiento. En caso contrario se escogerá una crema W/0 con emulgente silicónico o una loción O/W (mucho menos oclusiva).
- No → 2.- ¿ Se prefiere una forma semisólida (p.e. por que la afección es muy localizada)?
  - Si → Prescribir un gel o una emulsión silicónica.
  - No → Prescribir una solución (generalmente hidroalcohólica).

PROTOCOLO DE DISPENSACIÓN



REFLEXIÓN FINAL

- ☑ - La calidad de la precripción y dispensación se está convirtiendo en una exigencia social permanente , incidiendo sobre la responsabilidad de los profesionales que interviene en ella por lo tanto es fundamental el "mantener la tradicional cooperación entre ambas profesiones".
- ☑ - Nuestro objetivo común cuidar al paciente : curarle o mejorar su calidad de vida , por tanto "cuanto más unidos y mas calidad de actuación profesional tengamos el grupo de sanitarios que intervenimos en la Formulación Magistral más fácil será alcanzar el éxito final".
- ☑ - *Seamos rigurosos y objetivos en mantener la necesaria separación profesional de los actos de prescribir y dispensar.*

- Seamos convergentes, huyamos de la divergencia. Y de los a
conflictos medico-farmaceutico

No pretendamos que las cosas cambien si siempre hacemos lo mismo

Albert Einstein

Gracias Por Escucharme!!!!!

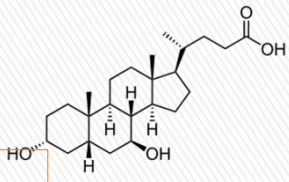
SEVILLA ABRIL 2014

ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE SUSPENSIONES PEDIÁTRICAS DE ÁCIDO URSODESOXICÓLICO

José B Fariña
Catedrático de Farmacia y Tecnología Farmacéutica
Facultad de Farmacia
Universidad de La Laguna

Ursodiol.

DOE: Ácido Ursodesoxicólico.
PM= 392,6.



Solubilidad.
El ácido ursodesoxicólico es **muy poco soluble en agua**, soluble en acetona y bastante soluble en etanol al 96%.
Ref. Ph. Eu..

Indicaciones.
El ácido ursodesoxicólico suprime la síntesis y la secreción del colesterol por el hígado e inhibe la absorción intestinal del colesterol. Se utiliza para la disolución de cálculos biliares ricos en colesterol en pacientes con vesícula biliar funcional y en cirrosis biliar primaria. Litiasis, colestasis, fibrosis quística

Administración.
Las dosis habitual es de 5 a 30 mg/kg/día, en forma de dosis única o en 2 o 3 dosis fraccionadas.

Absorción.
90% de la dosis administrada se absorbe en intestino delgado

CLASE II EN LA BCS

Especialidades farmacéuticas

- **Ursobilane 150, 300 y 500 mg capsulas**
- **Ursochol 150 mg comp**

Dosis pediátricas 75 mg

?

ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE SUSPENSIONES PEDIÁTRICAS DE ÁCIDO URSODESOXICÓLICO

OJETIVOS

- Estudio de la estabilidad química y biofarmacéutica del ursodiol y de sus formulaciones
- Estudio comparativo multicentro de uniformidad de dosis de suspensiones (F2)
- Establecimiento de una metodología que permita establecer las variables críticas en los estudios de estabilidad de suspensiones
- **Elaboración de un PNT "*no interpretable*" para una Formulación segura y eficaz**.

Dificultades

- Método de valoración
- Dispersión homogénea de un p.a. insoluble (Clase II) en un medio viscoso.

Ursodesoxicólico ác. 20 mg/ml suspensión oral

Composición

Componentes	Cantidad
Ursodesoxicólico ác.	2 g
Ora Sweet-Ora Plus 1:1 c.s.p.	100 ml

Modo de elaboración

1. Triturar en un mortero el ácido ursodesoxicólico hasta polvo fino.
2. Elaborar la mezcla de excipentes Ora Sweet y Ora Plus en la proporción 1:1.
3. Añadir una pequeña cantidad de excipiente hasta formar una pasta uniforme.
4. Añadir el excipiente hasta obtener la suspensión, pero reservando parte del mismo.
5. Transferir el contenido del mortero a una probeta graduada.
6. Utilizar el resto del excipiente para arrastrar el remanente del medicamento del mortero y vaciar en la probeta.
7. Comprobar que el volumen final es correcto (100 ml).
8. Agitar y transferir, sin dejar reposar la suspensión, a un envase topacio.

Caducidad y conservación

— Estabilidad: 91 días en nevera (2-8 ºC).
— Conservación: en nevera.

Etiquetado

Servicio de Farmacia Hospital

Ursodesoxicólico ác. 20 mg/ml. suspensión oral

Conservar en nevera.
Agitar antes de usar.
Fecha elab: Fecha cad:
Lote:
Observaciones:

Observaciones

En la bibliografía consultada para la elaboración de esta fórmula se utilizan comprimidos de ácido ursodesoxicólico

Servicio de Farmacia
FICHA DE FORMULACION MAGISTRAL

Nombre fórmula	**URSODESOXICÓLICO, ÁCIDO 60 mg/mL, SUSPENSIÓN ORAL**
Componente 1	URSODESOXICÓLICO ÁCIDO (Ursochol ó Ursobilane)..... 6 g
Componente 2	GLICERINA ..... csp
Componente 3	JARABE SIMPLE .....100 mL
Componente 4	
Componente 5	
Componente 6	
Material	Mortero, vaso de precipitado, probeta y varilla para agitar.
Elaboración	1.- Triturar los comprimidos en el mortero hasta polvo fino 2. Añadir suficiente cantidad de glicerina pra mojar el polvo 3.- Añadir el jarabe simple hasta obtener la suspensión, pero reservando parte del mismo. 4.-Transferir el contenido del mortero a una probeta graduada. 5.- Utilizar el resto del jarabe para arrastrar el remanente del medicamento del mortero y vaciar en la probeta. 6.- Enrasar a 100 mL. 7.- Agitar y transferir, sin dejar reposar la suspensión a un envase topacio.
Material de acondicionamiento	Frasco vidrio topacio de 125 mL.
Caducidad	25 días.
Conservación	Nevera y proteger de la luz.
Etiquetado	
Controles	- Evaluación de los caracteres organolépticos. - Verificación del volumen
Indicaciones	. Litiasis biliar, cirrosis biliar primaria, facilitar la excreción biliar en atresia de las vías biliares, fibrosis quística, colestasis crónica (incluida secundaria a NPT).
Bibliografía	Manual de Fórmulación Magistral en Pediatría 2004. 1ª Ed. Manuela Atienza.

URSODEOXICÓLICO suspensión 15 mg/ml

COMPOSICIÓN

Ursodeoxicólico.....0,9 g
Glicerina c.s.p
Jarabe simple c.s.p.....60 ml

MODUS OPERANDI

1.- Verter el contenido de las cápsulas en un vaso de precipitado (Ver observaciones).
2.- Humedecer el polvo con una pequeña cantidad de glicerina, agitando.
3.- Ir añadiendo poco a poco la cantidad suficiente de jarabe simple hasta completar los 60 ml.
4.- Colocar en el agitador Heidolph, mod RzR1 a 2000 r.p.m., durante 5 minutos, y envasar seguidamente.

INDICACIONES

Antilitiásico biliar, disolvente de cálculos biliares.

OBSERVACIONES

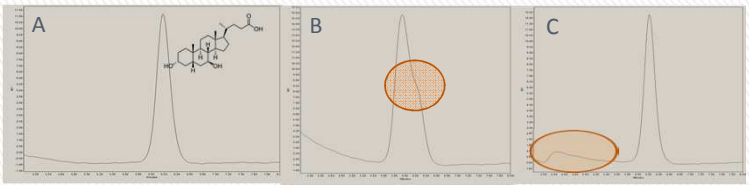
- Hasta la fecha, el ursodeoxicólico como materia prima, no es posible adquirirla en el mercado, por ello, nos vemos obligados a efectuar esta fórmula a partir de la especialidad: Ursobilane® cápsulas de 150 mg.
- En la etiqueta deberá figurar el lote, caducidad, conservación en frigorífico, protección de la luz y que contiene sacarosa (0,8 g/ml).

Otros autores con variaciones pequeñas en el procedimiento, le dan una caducidad de 90 días.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Atienza Fernández M, Lluch Colomer A, Martínez Atienza J y Santos Rubio MD. Formulación en Farmacia Pediátrica. 1ª Ed: Litografía Sevillana. 2001.
2.- Atienza Fernández M, y Martínez Atienza J. Formulación en Farmacia Pediátrica. 2ªEd: Litografía Sevillana. 2002.
3.- Drugdex drug evaluations. Micromedex® Healthcare Series, Vol 123, 2005

Conservación
Refrigerado, protegido de la luz
Caducidad
1 mes
Administración
Oral



A:Patrón. B: Ursodiol con NaOH 2M en estufa a 70ºC tras 45.5 horas. C: Ursodiol con NaOH 2M en cámara de luz a 33ºC tras 45.5 horas

MÉTODO ANALÍTICO (HPLC).

Propuesto por A. Peepliwal et al. (J Pharm. and Biomed. Anal. 54 (2011) 845–849).Cromatógrafo: Waters, Columna: NovaPak C-18, 4µm. FM: Metanol (70) + Acetico 0,1% en agua (30). Tª 40ºC, Flujo: 0,8 ml/min. Detección: IR. t análisis: 8 min. Run time 11min. NºTOTAL DE ANÁLISIS EN EL ESTUDIO: 720

Resultados:

C: 20-80 µg/ml; n= 35; r: 0,996

A = $0{,}818*10^4 + 4{,}30*10^3 * C$

LÍMITE DETECCIÓN (L.D.) =		6,49	µg/ml
LÍMITE CUANTIFICACIÓN (L.C.) =		19,7	µg/ml
PRECISIÓN	(C.V.) =	0,93%	(< 1%)
EXACTITUD	%R promedio =	102,5	97< %R < 103

FÓRMULA PROPUESTA POR LA COMISIÓN (F2)

4.1 Fórmula.

Ácido ursodesoxicólico.....1,5 g
Gel de metilcelulosa 1000 al 1%.....50 ml
Jarabe simple c.s.p.....100 ml

4.4. Método patrón.

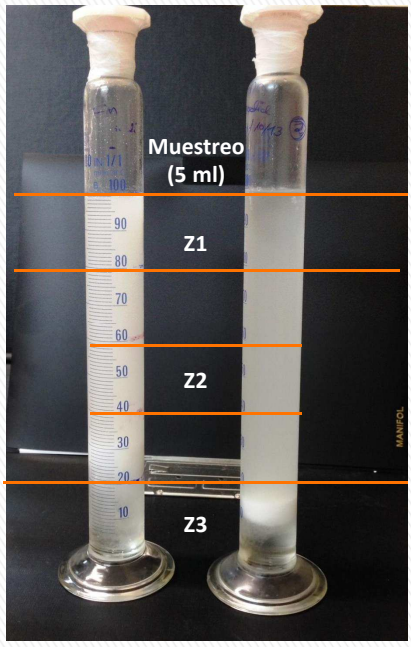
1. Pulverizar y pesar según PNT correspondiente, todos los componentes sólidos de la fórmula.
2. Añadir el ursodiol al matraz Erlenmeyer de 100 ml con ayuda de la espátula y utilizando un embudo.
3. Incorporar lentamente con agitación magnética continua durante 5 minutos, la mitad del gel de metilcelulosa, preparado previamente siguiendo el PNT FN/2003/EX/017 que se adjunta. Repetir el proceso con la otra mitad del gel.
4. Incorporar lentamente con agitación magnética continua durante 5 minutos, la mitad del jarabe simple, previamente preparado según el PNT FN/2003/EX/022 adjunto.
5. Transferir a la probeta graduada de 100 ml, el contenido del Erlenmeyer.
6. Lavar el Erlenmeyer dos veces, para recuperar los restos de la suspensión, con la mitad restante del jarabe simple y añadirlo a la probeta para completar el volumen de 100 ml.

ESTABILIDAD QUÍMICA DEL URSODIOL
ESTABILIDAD BIOFARMACÉUTICA
Condiciones de los ensayos (ICH Q1A R2 y Q1B):

- Tª ambiente: 22,7ºC±1,32
- Camara de Luz Vis-UV (320-400nm) a 24,7ºC±1,02
- 40°C±0,1
- 5°C±0,1
- Muestreo a 0, 15, 30 y 60 días.

~~Grado de sedimentación~~
~~Grado de floculación~~

Reología: Reómetro Bohlin® CVOD 100 (Malvern Instruments)
Tamaño de partícula: Mastersizer 2000 V. 5.60 (Malvern Instrumens).



ESTABILIDAD QUÍMICA DEL URSODIOL
ESTABILIDAD BIOFARMACÉUTICA

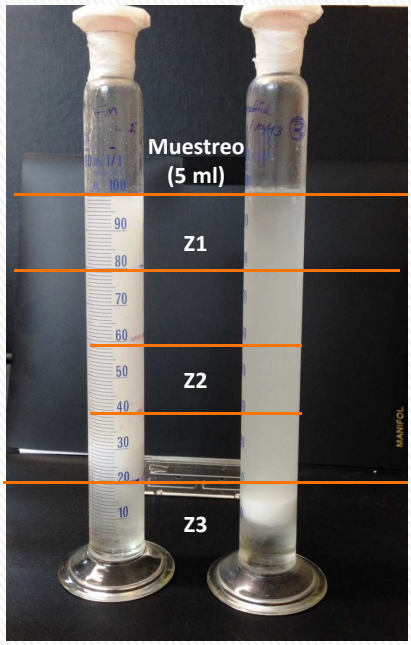
Método

Variables seleccionadas (se mide en las tres zonas para t1 y t2; n=6 en todas las condiciones):

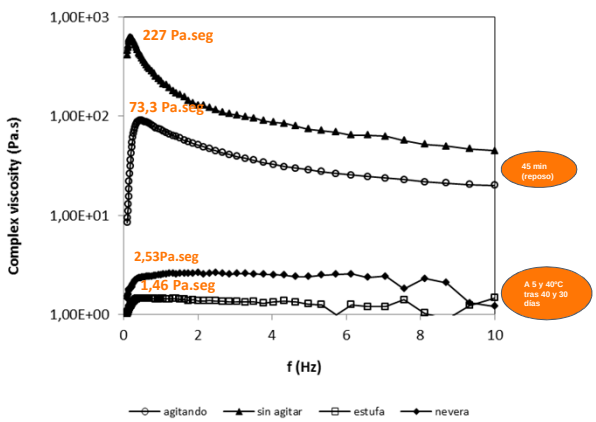
- Peso de la dosis (g)
- Contenido de la dosis en %VD (**75 mg**)
- Contenido en p.a. (mg) / Peso de la dosis (g)

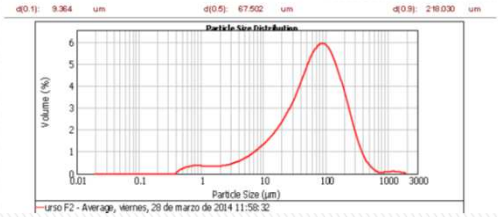
Promedios y CV
Diferencia entre zonas
Diferencia máxima
Diferencia entre promedios a t1 y t2

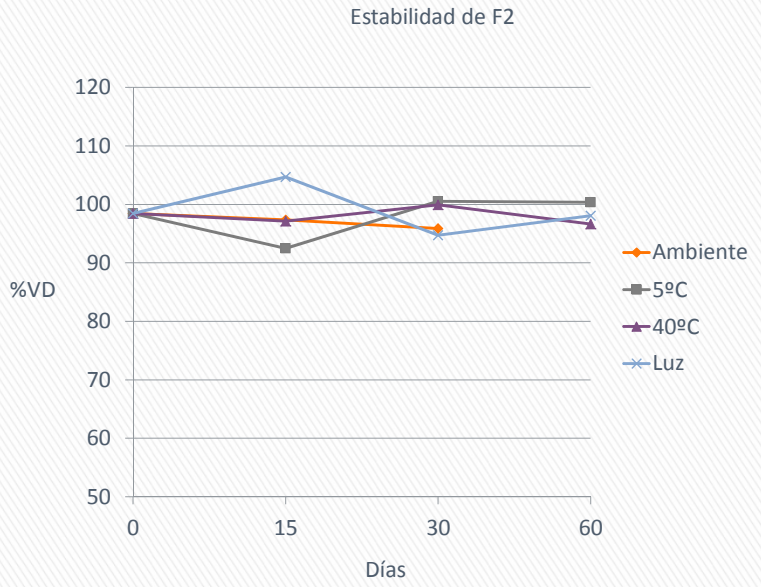
Determinaciones analíticas: 300 con las variables seleccionadas se generan 1200 datos (Análisis Multivariante, Programa R)

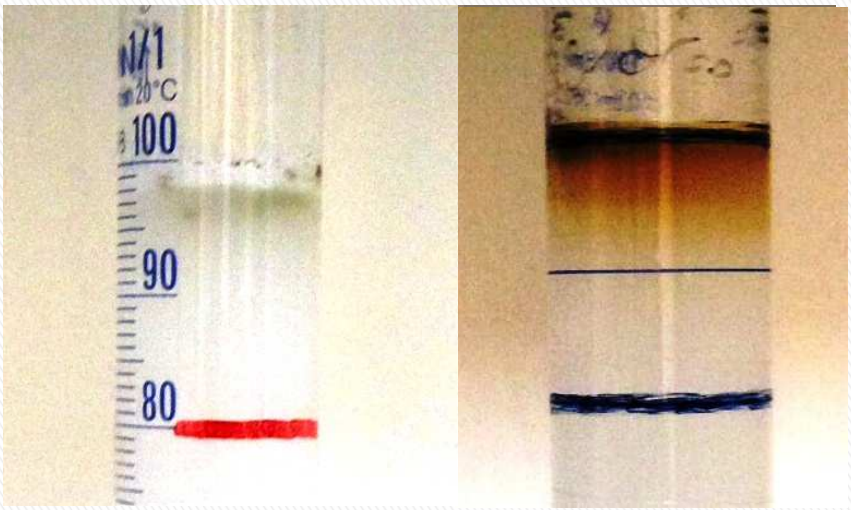


Estudio reológico F2



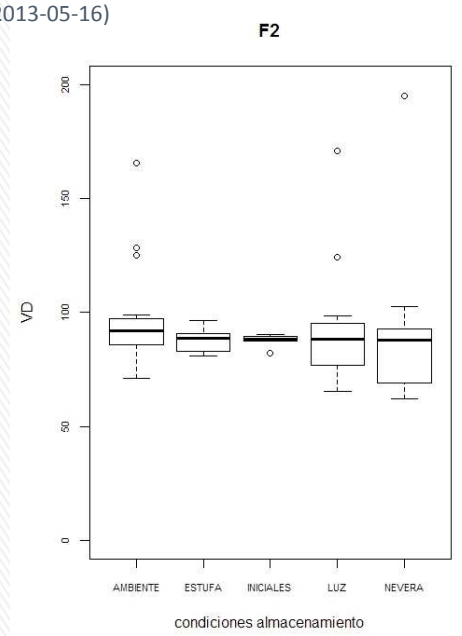



Estabilidad de F2
120
110
100
90
80
70
60
50
%VD
0
15
30
60
Días
Ambiente
5ºC
40ºC
Luz


100
90
80

Variabilidad global de F2 referida al %VD de las dosis extraidas (Análisis Multivariante)

R *versión* 3.0.1 (2013-05-16)



Ensayos de uniformidad de masa y contenido de las dosis (F2)

Formulaciones elaboradas en 5 laboratorios: 3 Hospitales, 1 Oficina de Farmacia, 1 Universidad

Se solicitan 2 formulaciones por laboratorio

Tratamiento de muestra: 5 ml suspensión a 25 ml de metanol y dilución apropiada con FM

Real Farmacopea Española en Internet

01/2008, 20927

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

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.

Ensayos de uniformidad de masa y contenido de las dosis (F2)

Se solicitan 2 formulaciones por centro

H1

%VD (75 mg)	Peso de la dosis		
39,5	5,73		
41,8	5,80		
42,4	5,83		
47,9	5,86		
45,8	5,87		
52,3	5,81		
64,3	5,85		
73,2	5,80		
88,5	5,81		
85,8	5,81		
33,2	5,86		
21,3	5,80		
22,4	5,85		
25,7	5,87		
23,1	5,85		
33,6	5,81		
46,5	5,86		
47,9	5,84		
53,4	5,83		
53,0	5,85		
47,1	5,83		
51,8	42,4	6,41	5,25
56,5	37,7	7,00	4,66
% VD	BM		
84,0	**87,8%**		
91,6			

H2

%VD (75 mg)	Peso de la dosis		
37,2	5,73		
22,8	5,69		
24,7	5,78		
29,6	5,77		
68,7	5,73		
35,5	5,74		
140,3	5,79		
78,8	5,80		
86,3	5,76		
100,9	5,80		
41,8	5,04		
51,4	4,90		
65,1	5,65		
64,2	5,73		
53,6	5,76		
81,9	5,76		
111,9	5,71		
91,2	5,74		
90,3	5,37		
105,0	5,78		
69,1	5,65		
76,0	62,2	6,22	5,09
82,9	55,2	6,78	4,52
% VD			
94,64	**94,1%**		
93,50			

H3

%VD (75 mg)	Peso de la dosis		
13,1	5,79		
32,0	5,77		
14,4	5,78		
30,0	5,77		
21,5	5,79		
24,7	5,79		
82,4	5,81		
89,1	5,79		
84,1	5,79		
97,9	5,78		
126,9	5,80		
128,8	5,82		
145,0	5,80		
33,3	5,85		
20,5	5,85		
43,4	5,85		
49,2	5,85		
56,4	5,84		
76,4	5,85		
89,0	5,85		
62,9	5,81		
69,2	56,6	6,39	5,23
75,5	50,3	6,97	4,65
% VD			
91,42	**95,4%**		
99,39			

Ensayos de uniformidad de masa y contenido de las dosis (F2)

F

%VD (75 mg)	Peso de la dosis		
37,6	5,72		
33,2	5,75		
35,9	5,77		
51,9	5,78		
44,2	5,77		
56,2	5,72		
75,2	5,73		
60,3	5,72		
70,0	5,74		
49,2	5,72		
50,3	5,78		
52,2	5,78		
58,2	5,77		
60,7	5,78		
69,5	5,78		
41,4	5,75		
39,6	5,74		
40,9	5,74		
43,3	5,77		
46,7	5,79		
50,8	5,75		
55,9	45,7	6,33	5,18
61,0	40,6	6,91	4,60
% VD			
95,06	**96,1%**		
96,61			

U

%VD (75 mg)	Peso de la dosis		
103,1	5,82		
115,3	5,85		
110,2	5,88		
117,2	5,86		
109,0	5,82		
114,7	5,82		
114,5	5,85		
108,7	5,86		
100,4	5,86		
97,7	5,86		
178,5	5,92		
110,3	5,84		
109,8	5,86		
98,5	5,84		
99,9	5,86		
96,8	5,85		
92,8	5,84		
91,5	5,83		
95,1	5,86		
94,9	5,85		
107,9	5,85		
118,7	97,1	6,44	5,27
129,5	86,4	7,02	4,68
	108%		

FÓRMULA ALTERNATIVA(F1)

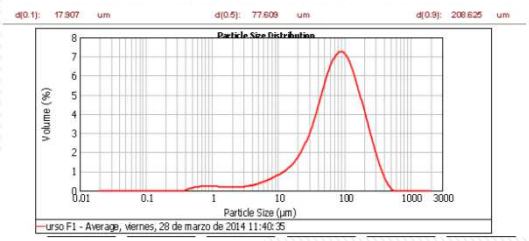
4.1 Fórmula.

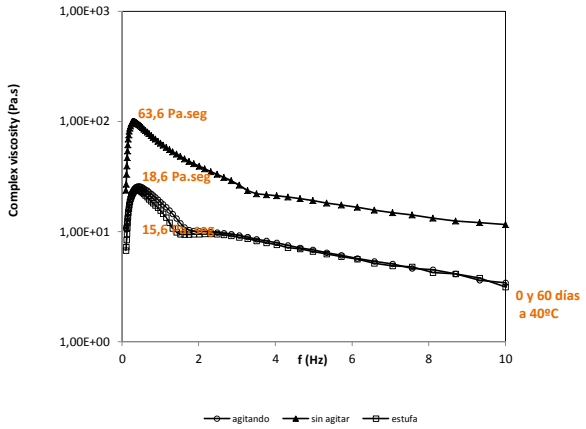
Ácido urodesoxicólico.....1,5g
Solución de metilcelulosa 1000 al 1%.....50 ml
Glicerol.....20 ml
Jarabe simple csp.....100 ml

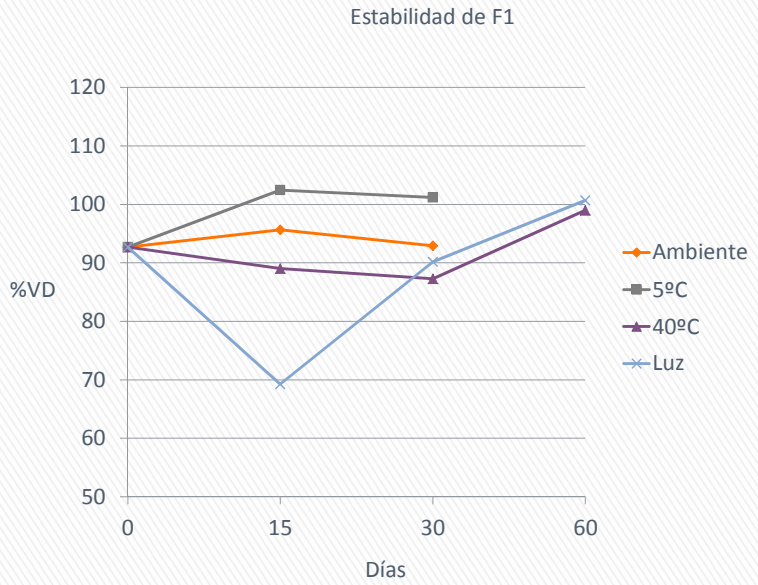
4.4. Método patrón.

1. Pulverizar y pesar según PNT correspondiente, todos los componentes sólidos de la fórmula.
2. Añadir el ursodiol al matraz Erlenmeyer de 100 ml con ayuda de la espátula y utilizando un embudo.
3. Incorporar lentamente con agitación magnética continua durante 5 minutos el glicerol.
4. Incorporar lentamente con agitación magnética continua durante 5 minutos, la mitad del gel de metilcelulosa, preparado previamente siguiendo el PNT FN/2003/EX/017 que se adjunta. Repetir el proceso con la otra mitad del gel.
5. Incorporar lentamente con agitación magnética continua durante 5 minutos, la mitad del jarabe simple, previamente preparado según el PNT FN/2003/EX/022 adjunto.
6. Transferir a la probeta graduada de 100 ml, el contenido del Erlenmeyer.
7. Lavar el Erlenmeyer dos veces, para recuperar los restos de la suspensión, con la mitad restante del jarabe simple y añadirlo a la probeta para completar el volumen de 100 ml.

Estudio reológico de F1







Ensayos de uniformidad de masa y contenido de las dosis (F1)

U

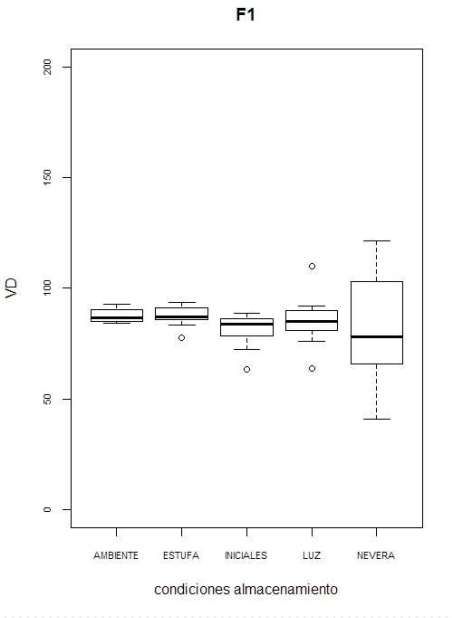
%VD (75 mg)		Peso de la dosis	
84,7		5,62	
73,4		5,58	
77,4		5,68	
87,6		5,71	
92,8		5,75	
94,0		5,76	
90,1		5,70	
95,3		5,67	
97,1		5,67	
89,3		5,67	
92,6		5,69	
94,8		5,61	
100,4		5,71	
95,4		5,68	
94,5		5,65	
95,6		5,66	
89,5		5,67	
98,1		5,69	
95,9		5,36	
89,0		5,67	
BM 91%			
91,4		5,66	
100,5	82,2	6,23	5,09
109,7	73,1	6,79	4,53

U 60 días a 40 ºC

%VD (75 mg)		Peso de la dosis	
93,6		5,77	
92,0		5,78	
91,7		5,77	
91,5		5,74	
101,0		5,81	
93,1		5,74	
95,5		5,85	
90,8		5,75	
92,6		5,76	
96,5		5,79	
93,6		5,76	
88,9		5,77	
95,7		5,77	
93,5		5,79	
95,7		5,79	
83,9		5,78	
92,8		5,78	
94,9		5,79	
94,6		5,79	
95,9		5,77	
BM 93%			
93,4		5,78	
102,7	84,1	6,35	5,20
112,1	74,7	6,93	4,62

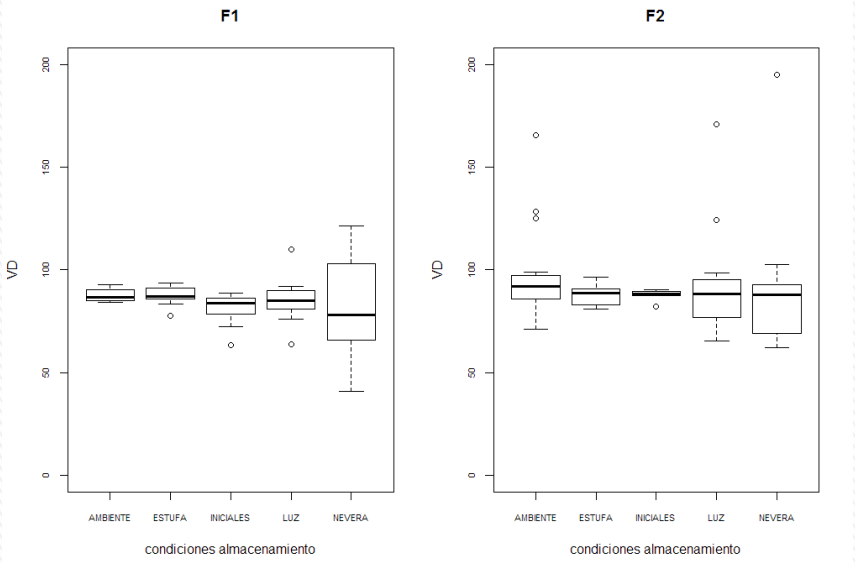
Variabilidad global de F1 referida al %VD de las dosis extraidas (Análisis Multivariante)

R *versión* 3.0.1 (2013-05-1(



Variabilidad global de F1 y F2 referida al %VD de las dosis extraidas (Análisis Multivariante)

R *versión* 3.0.1 (2013-05-16)



CONCLUSIONES:

Seguimiento esrtricto del PNT(validado). Indicaciones Agitación intensa-Conservar lugar seco y protegido de la luz

% de p.a. : Factor crítico

Limitaciones del ensayo de uniformidad de masa de las Farmacopeas

Se hace necesario asegurar la calidad por diseño (FMT)

Pesar 10% más de p.a. (NF)

Se propone la F1

El método propuesto es extrapolable

¿Se hace necesario comprobar la uniformidad de dosis en otras suspensiones con bajo % en p.a.?

Autores:
Eva Sánchez Negrín y Laura Charola Ramos
Alumnas de 5º curso de Farmacia y becarias de la FGULL
Dra. Ana Santoveña Estévez
Profesora Titular de Farmacia y Tecnología Farmacéutica
Dr. Matías Llabrés Martínez
Catedrático de Farmacia y Tecnología Farmacéutica
Colaboraron:
Farmacia Feria
HUC, HUNSC, HUMI
IAMI

FORMULACIÓN PEDIÁTRICA

El uso de excipientes complejos

Ventajas
Desventajas

Dr. Rafael Puerto

FORMULACIÓN PEDIÁTRICA

La carencia de formulaciones pediátricas por vía oral nos obliga a acudir a la formulación magistral para elaborar preparaciones con p.a. qué carecen de una especialidad pediátrica

Cuando se trata del manejo de fármacos, los niños no pueden ser considerados como adultos pequeños o incluso tan solo como "*niños*"

Evolución permanente de estos pacientes

Influencia en la farmacocinética de los medicamentos

Vía oral

En sus primeros años de vida

- pH aumentado
- Vaciado gástrico lento
- Encimas pancreáticas y hepáticas inmaduras
- Función renal disminuida

pH Gástrico

- Prematuros: Especialmente alto
- Neonatos: Entre 6-8
- Alrededor de 2 años: pH normal

Consecuencias

- Absorción de fármacos ácido-lábiles aumentada debido a su menor degradación. Ejemplo: Penicilina
- Aumento o disminución en absorción de ácidos y bases débiles. Ejemplo: Absorción mas lenta de fenitoina y fenobarbital

Peristaltismo

- Durante los 6 meses de vida está reducido
- Consecuencia: Vaciado gástrico lento

Secreción biliar

- Está disminuida
- Consecuencia: Se reduce la solubilización y absorción de fármacos liposolubles

Otros factores

- Variaciones por la colonización de la micro flora intestinal
- Altos niveles de beta-glucuronidasa
- Vómitos y otros comportamientos debido a la edad.

Distribución de medicamentos en el organismo

CONTENIDO EN AGUA

- Feto 94 %
- Prematuro neonato 92 %
- Recién nacido 75 %
- Niños pequeños 60 %

CONTENIDO EN GRASA

- Niños pre término 12 %
- Niños < 1 año 30 %
- Adultos 18 %

Distribución de medicamentos en el organismo

- Fármacos hidrosolubles con poca unión a proteínas tendrán un volumen de distribución mayor en neonatos
- Concentración de proteínas plasmáticas y afinidad por la unión a fármacos, reducida en neonatos.
- Consecuencia: En neonatos y niños pequeños, el volumen de distribución y la cantidad de fármaco libre son mayores que en adultos

Metabolismo

- La maduración no ocurre por igual en todos los procesos metabólicos
- La maduración metabólica se retrasa más cuando mas prematuro es el niño
- En el metabolismo infantil no existen vías compensatorias que pueden crear metabolitos activos, inactivos o tóxicos

Metabolismo FENITOINA

- Neonato: Semivida 24-28h.
- 2 semanas de vida: 8h.
- Prematuros: Menos predecible; del orden de 72h.

Metabolismo FENOBARBITAL

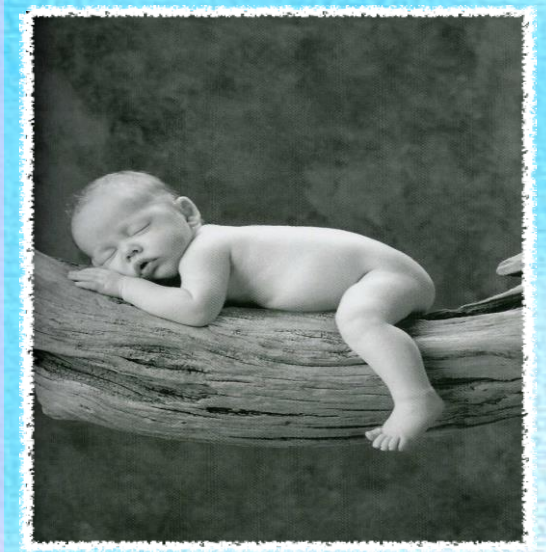
- Metabolismo muy irregular
- En los primeros días de vida: Semivida de 200h.
- De 2-3 semanas; Semivida de 2-3 semanas

Excreción renal

- Proceso muy inferior al de los adultos durante el primer año
- Filtración glomerular y tubular dependiente del tiempo de gestación.
- Excreción renal de fármacos mas lenta en niños, especialmente en las primeras semanas de vida de niños pre término.
- Necesidad de pautar intervalos mayores y variación de dosificación casi semanal.

CONCLUSIONES clínicas

- La farmacología clínica Pediátrica no puede considerarse una mera adaptación de la farmacología del adulto conforme a una dosificación ajustada al peso o superficie corporal mediante el uso de engorrosos normogramas.



Excipientes complejos

Composición definida compuesta de varios componentes, cuya finalidad es servir de vehículo o excipiente, pudiéndose adquirir en el comercio bajo denominación, o no, registrada.

Excipientes complejos

- **Fórmulas con cargo al sistema público**
- **Fórmulas privadas**
- **Farmacia hospitalaria**
- **Farmacia comunitaria**
  - Farmacéuticos con poco volumen de prescripciones y/o poco expertos en formulación.
  - Farmacéuticos con mas volumen de prescripciones y/o mas expertos en formulación.

Pero las necesidades clínicas del paciente son las mismas y no entiende de intereses económicos

Excipientes complejos

ventajas

- **Estabilidad fisicoquímica** estudiada para la mayoría de los p.a. utilizados en formulación pediátrica
- **Estabilidad microbiológica** garantizada por el proveedor para un número determinado de días, según sus estudios.
- **Facilidad de preparación** para el farmacéutico preparador. Especialmente para preparadores con poca experiencia o frecuencia de elaboración
- **Mejora de los caracteres organolépticos** facilitando la aceptación del tratamiento en los pacientes

Excipientes complejos

ventajas

- Densidad adecuada para las formas farmacéuticas en suspensión facilitando la sedimentación lenta.
- La información galénica que le llega al prescriptor hace incapie en la estabilidad, caracteres organolépticos y menor variabilidad entre farmacias elaboradoras.

Excipientes complejos

inconvenientes

- **Costo mas elevado** que partiendo de materia prima, soportándolo la O.F. que a su vez tiene los precios intervenidos.
- **El sistema público no siempre lo paga**. Dificultad añadida hacerle entender al paciente que tendrá que abonar la diferencia de un importe cuyo beneficiario final es el fabricante y el distribuidor. Constituyéndose como una barrera añadida al dificultar al paciente el acceso a la FM.
- **Presentaciones únicas** o casi únicas de contenido
- **Presencia de mayor número de componentes**. Un excipiente complejo hace honor a su nombre en la mayoría de los casos, aumentando posibilidades de intolerancias o alergias.

Excipientes complejos

inconvenientes

- Presión comercial al prescriptor a favor de estos preparados, propiciando, a veces, erróneas interpretaciones legales en cuanto a la obligatoriedad de atender la literalidad del mandato médico. Esta presión comercial al prescriptor debilita el poder decisorio del farmacéutico que sigue siendo el experto en el medicamento
- Precios a nivel de producto acabado en vez de materia prima.
- Tendencia a la estandarización de la FM, cuando su razón de ser es la individualización del tratamiento.
- . Declaración cualitativa pero no siempre cuantitativa de todos y cada uno de los componentes que lo integran.

Conclusión

El concepto de estandarización es afín a la lejanía
y contrario al concepto de individualización y cercanía.

LIOFILIZACIÓN

José Manuel Molina Molero

Farmacia Tallón Padial - Granada

DEFINICIÓN LIOFILIZACIÓN

- Método de desecación en el que se elimina el agua por congelación del producto húmedo y posterior sublimación del hielo en condiciones de vacío.
- Paso directo de solido (hielo) a gas (vapor). Sin paso por estado líquido.

HISTORIA DE LA LIOFILIZACIÓN

- Bordas y D´Arsonval (1906) – Inicio Francia
- Shackell (1909) – Inicio EEUU

Descubrimiento aplicación ppo. sublimación.

- Flosdonf y Murdd – Aplicación industrial de la liofilización (uso clínico a gran escala- plasma y suero humano)
- 2ª Guerra Mundial: Plasma humano liofilizado para el ejército.

HISTORIA DE LA LIOFILIZACIÓN

- Aplicación industria farmacéutica.
- Fleming – Descubrimiento de la penicilina.
- Primer producto farmacéutico al que se aplicó la liofilización fue la penicilina.
- Posteriormente : otros antibióticos, sueros y vacunas con el fin de prolongar su actividad terapéutica.

LIOFILIZACIÓN → ESTABILIDAD

↓ Contaminación microbiológica

↓ Degradación química

Desecación tradicional
(temperatura elevada y Patm)

Degradación química

Desnaturalización de proteínas

ETAPAS LIOFILIZACIÓN

- Congelación inicial
- Sublimación o desecación primaria
- Desorción o desecación secundaria

CONGELACIÓN INICIAL

Operación previa y obligatoria

Tiempo de duración (cantidad, concentración y naturaleza del producto)

Congelación adecuada es fundamental para que el producto liofilizado presente óptimas condiciones:

Conservación propiedades originales, rápida rehidratación y aspecto.

CONGELACIÓN INICIAL

- TEMPERATURA DE CONGELACIÓN
- VELOCIDAD DE CONGELACIÓN

TEMPERATURA CONGELACIÓN

- TEMPERATURA EUTEXIA: Máxima temperatura que puede alcanzar el producto durante la desecación primaria.

- TEMPERATURA TRANSICIÓN VÍTREA: Máxima temperatura que puede alcanzar el producto tanto durante la desecación primaria como en desecación secundaria. Aumenta al disminuir contenido en agua.

VELOCIDAD CONGELACIÓN

- LENTA → Desecación primaria será rápida y la desecación secundaria será lenta. Producto final con poros de gran tamaño, cristales de gran tamaño.

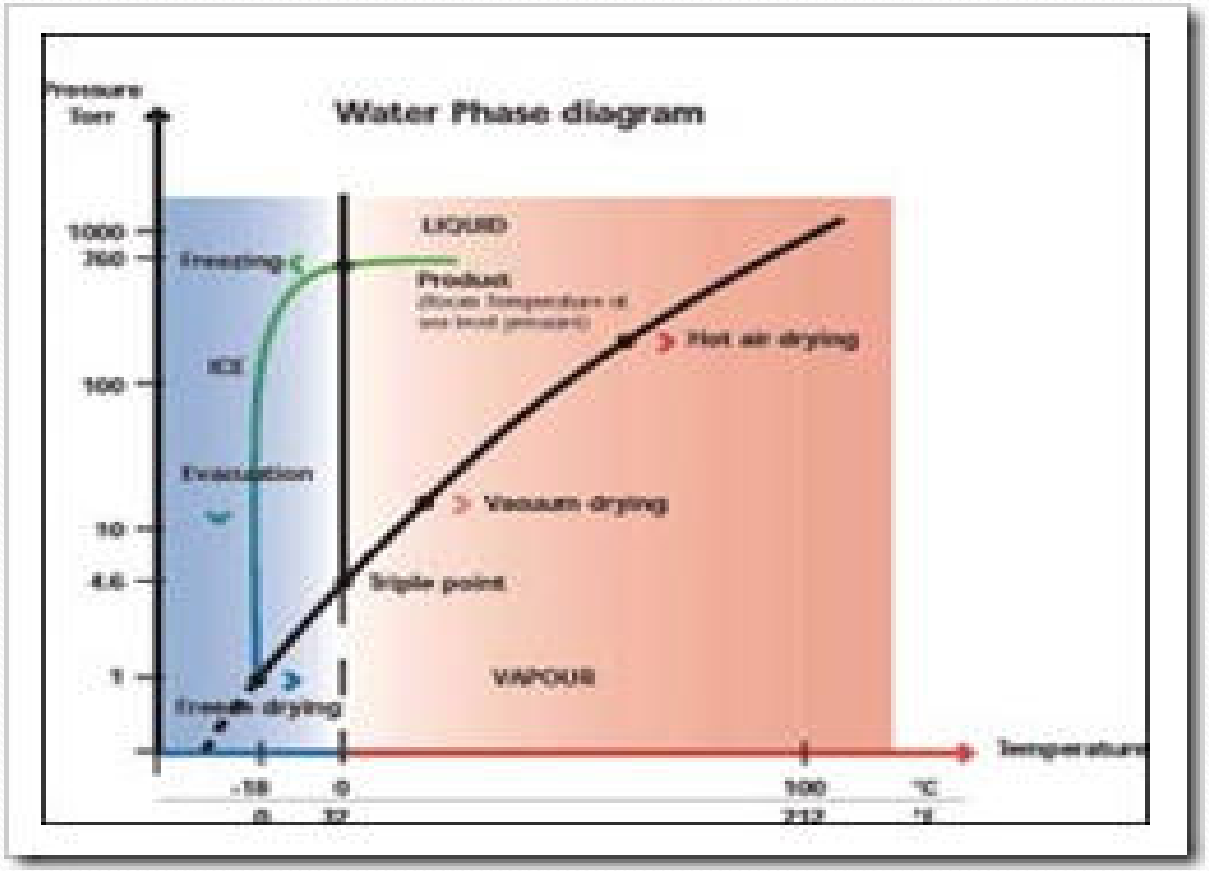
- RÁPIDA → Desecación primaria será lenta y desecación secundaria será más rápida. Producto final: cristales muy pequeños y numerosos, poros más pequeños, mayor superficie específica.

SUBLIMACIÓN O DESECACIÓN PRIMARIA

Etapa en la que la mayor parte del agua de la formulación pasa a vapor.

Temperatura Presión

LIOFILIZACIÓN: GRÁFICA PROCESO



Desorción o desecación secundaria

Eliminación últimas trazas vapor de agua (agua no congelada ligada al producto).

Temperatura inferior a la desnaturalización del producto.

Humedad final inferior al 1%.

LIOFILIZACIÓN: ETAPAS

- Formulación.
- Filtración esterilizante.
- Llenado viales en condiciones asépticas.
- Carga liofilizador.
- Aplicación vacío.
- Desecación primaria.
- Desecación secundaria.
- Cierre de viales.
- Encapsulado de viales.

LIOFILIZACIÓN: inicio – fin

VENTAJAS TÉCNICA LIOFILIZACIÓN

- Estabilidad óptima producto final.
- Solubilidad fácil y rápida producto final.
- Conservación “ilimitada”.
- Protección influencias externas nocivas.
- Rápida disponibilidad de uso.
- Proceso idóneo para sustancias termolábiles.
- Productos oxidables “protegidos”
- Contenido muy bajo de humedad final.
- Permite elaboración en medio aséptico.

INCONVENIENTES TÉCNICA LIOFILIZACIÓN

- Alto coste del proceso (gasto energético).
- Personal cualificado en la operación y mantenimiento de los equipos.
- Elevado coste de inversión en instalaciones y equipos.
- Uso en formulación magistral reducido.
- Operación de larga duración.

APLICACIONES LIOFILIZACIÓN

- Productos inestables
- Sustancias termolábiles
- Se requieren condiciones de asepsia
- Dosificación exacta difícil del sólido pulverulento
- Redisolución rápida y completa
- Productos de elevado coste

APLICACIONES EN INDUSTRIA FARMACÉUTICA

- Origen Humano: Plasma, hemoderivados, leche, huesos y córneas
- Origen animal: Sueros, antígenos, enzimas
- Origen vegetal: Extractos, antibióticos, vitaminas
- Microorganismos: Vacunas, bacilos lácticos, cultivos tipo

APLICACIONES EN INDUSTRIA FARMACÉUTICA

- Minociclina, Metronidazol, Tesoplanina
- Vacunas humanas: cólera, fiebre tifoidea.
- Vacunas uso veterinario: bronquitis infecciosa aviar, peste porcina, hepatitis aviar.
- Doxorrubicina, ciclofosfamida, carboplatino, metotrexato, vinblastina.
- Indometacina
- Alprostadilo
- Levotiroxina, somatostatina, somatropina.

OTRAS APLICACIONES

- Industria Alimentaria
- Conservación restos arqueológicos
- Recuperación archivos y documentos tras inundaciones, incendios…
- Conservación flores, plantas
- Conservación pequeños animales

CARACTERÍSTICAS LIOFILIZADOR FARMACIA

- Cámaras de desecación y condensación separadas con válvulas para la determinación del punto final.
- Permiten la esterilización con vapor a presión a 121 ºc (según modelo)
- Sensores de presión y temperatura conectados a sistemas de registro y control.
- Desplazamiento de los estantes mediante sistemas neumáticos para el cierre de los viales.

CARACTERÍSTICAS LIOFILIZADOR FARMACIA

- Sistemas de emergencia de vacío, refrigeración y calefacción.
- Dispositivos de filtración esterilizante para el aire empleado al romper el vacío.
- Sistemas de introducción de gases inertes para incrementar la presión en la cámara sin alterar la presión parcial de vapor de agua.
- Dispositivos de autolimpieza interior.

CARACTERÍSTICAS LIOFILIZADOR FARMACIA

- Bomba vacío: 6 m^3/hora
- Capacidad condensador: 6 – 10 kg
- Temperatura condensador: - 55 º C (disolvente acuoso)
- Número bandejas: 3 – 4
- Número grifos: 8 -10
- Capacidad: 200 – 800 viales (depende tamaño)

CARACTERÍSTICAS LIOFILIZADOR FARMACIA

LIOFILIZADOR
INDUSTRIA FARMACÉUTICA

LIOFILIZADOR INDUSTRIA FARMACÉUTICA

FORMULACIÓN

- Principio activo.
- Diluyentes.
- Isotonizantes y tampones.
- Cosolventes.
- Etc.

FÓRMULAS MAGISTRALES LIOFILIZACIÓN

- HIALURONIDASA 150 UI.
- ACETAZOLAMIDA 250 mg.
- INDOMETACINA SÓDICA 1 mg.

INDOMETACINA SÓDICA 1 MG

- Cierre ductus arterial persistente (DAP) en recién nacidos prematuros.
- Objetivo: Reducir incidencia DAP sintomático y co – morbilidades asociadas.
- No comercialización especialidad farmacéutica.
- Alternativa: Formulación magistral.

INDOMETACINA SÓDICA 1 MG

Componentes formulación:

- Indometacina
- Sodio Fosfato monobásico
- Sodio Fosfato dibásico
- Sodio Hidróxido
- Manitol
- Agua para inyectable

HIALURONIDASA 150 UI

Carácter enzimático.
Múltiples aplicaciones ámbito clínico:

- OFTALMOLOGÍA
- DERMATOLOGÍA
- ANTÍDOTO EXTRAVASACIÓN CITOSTÁTICOS.
- MEDICINA ESTÉTICA

ACETAZOLAMIDA 250 MG VIAL LIOFILIZADO INYECTABLE

- Inhibidor anhidrasa carbónica.

- Tratamiento glaucoma, edema asociado a insuficiencia cardiaca, epilepsia, cistinuria, mal de montaña y ectasia ductal.

- Formulación → Ajuste de pH

↓

Disolución, previo liofilizado aséptico

FARMACIA TALLÓN PADIAL: ESPECIALISTAS FORMULACIÓN MAGISTRAL

MÁS INFORMACIÓN:

laboratorio@farmaciatallon.com

¡ MUCHAS GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN !

ACTAS Y CONCLUSIONES

En la sede de la Confederación de Empresarios de Andalucía, sita en calle Arquímedes nº 2, Isla de la Cartuja, Sevilla, siendo las diez horas y quince minutos del jueves 10 de abril de 2014 comenzaron las sesiones del VI Symposium RAFAEL ALVAREZ COLUNGA, de Formulación pediátrica para unificación de criterios.

Bajo la presidencia de Doña Maria del Mar Aumesquet Fernández y actuando de secretario Don Antonio Fontán Meana, por ostentar dichos cargos en la Asociación de Formulistas de Andalucía, asistieron los siguientes participantes: Adelantado Roca, Inmaculada (COF Castellón); Alarcón Cabrera, Elizabeth (Universidad de Sevilla); Alonso, Manuel (Universidad de Sevilla); Alonso Maldonado, Gracia Maria (Universidad de Sevilla); Alonso Nuñez, Mª José (Farmacia Merino); Alvarez del Vayo Benito, Concha (Universidad de Sevilla); Alvarez González, Carmen (Farmacia Perú); Alvarez Ruiz, Encarnación (COF Cádiz); Amengual Sedano, Mercedes (Hospital U. Son Espases); Ariza Flores, Luz Fátima (Fcia. Mª José Martín); Arroyo García, Carmen (Universidad de Sevilla); Atienza Fernández, Manuela (Farmacia Hospitalaria); Aumesquet Fernández, Mª del Mar (Fcia. aumesquet CB); Aumesquet Fernández, Rocío (Fcia. Aumesquet CB); Aumesquet Mendaro, Angel (Fcia. Aumesquet CB); Avila Ruiz, Eulalia (Fcia. Rana Verde); Bando Domínguez, María Belén (Universidad Sevilla); Barcia Martín, Antonio (Fcia. D. Moreno Graciano); Barrera Jiménez, Rodrigo (Farmacia Aumesquet); Basco Graell, Laia (FAGRON IBERICA SAU); Bau Serrano, Carmen (ACOFARMA); Benito Reyes, Ana (Hospit. U. Insular-Materno Infantil); Blanco Molina, Eloisa (COF Córdoba); Brell Romero, María; Briceño CAsado, Pilar (Universidad de Sevilla); Bullejos Molina, Marina (H.U. De Canarias); Bustamante Benitez, Macarena (Fcia. Asunción 5 CB); Caba Porras, Isabel (S.A.S.); Cabezudo del Campo, Beatriz (Fcia. De la Torre Laiseka); Cáceres de la Rosa, Loreto (Fcia. Asunción 5 CB); Cameán Fernández, Manuel (HU Virgen Macarena); Campiñez Robustillo, Mª Dolores (Universidad de Sevilla); Cantillana Suarez, Maria de Gracia (Universidad de Sevilla); Carrasco Carrasco, Pilar; Carvalho, Maria (PCCA); Casas Delgado, Marta (Universidad de Sevilla); Castañeda Macías, Isabel (HU Virgen Macarena); Castro Sierra, Elena (fcia. Elena Castro); Charola Ramos, Laura (Universidad La Laguna); Colorado Domínguez, Rosa Mª (Fcia. Mª Teresa Morales); Corbí Coloma, Luis (Fcia. Luis Corbí); Corbí Salañer, Luis (Fcia Luis Corbí); Coronado Núñez, Mª José (COF Huelva); Cózar Bernal, Mª José (Universidad de Sevilla); Cruz Rembado, Carmen (Fcia. José R. Rodriguez de Moya); Cuerda Coronel, Silvia (Hospital U. Guadalajara); Dávila Pousa, Carmen (Hospital Montecelo); de Benito, Florián (ACOFARMA); Díaz Feria, Manuel (Farmacia Feria); Díaz Hernández, Mª Emilia (Fcia. Cinco Caballeros); Díaz López, Juan Pedro (Hospital de Jerez); Domingo Gómez, Mª Pilar (COF Barcelona); Dorado Alcedo, Fátima (Universidad de Sevilla); Dos Santos Gomez, Helena Maria (Farmacia Dos Clerigos); Duque Bañón, Valentín (Fcia. Diaz-Arca CB); Durán Gamarro, Carmen (Universidad de Sevilla); Durán Jiménez, Juan Mª (Fcia. Asunción 5 CB); Fariña Espinosa, José Bruno (Universidad de La laguna); Fernández Latorre, Miguel (Guinama); Fontán Meana, Antonio (AFA); Gallardo Martín, Irene (Master especializacion farmacia); García Andión, Pilar (Fcia. García Villanueva CB); García de la Torre, Alberto; García Dorado, Mª Victoria (Fcia. Mª Teresa Morales); García Esteban, Elena (Universidad de Sevilla); García Fernández, Laureano (Fcia. Laureano García); García Landa, Daniel (Universidad de Sevilla); García Palomo, Marta (Hospital Virgen de la Salud); García Salom, Pedro (Hospital Orihuela); García-Agulló Fdez, Dolores (COF Cádiz); Gómez de Rueda, Félix (Hospital de Jerez); Gómez de Salazar López, Esther (Hospital Ramón y Cajal); Gómez Rodríguez, Ana Mª (Fcia. Las Alpujarras); González Barcia, Miguel (Servicio Gallego de Salud); González

Bueno, Javier (Hospital U. virgen del Rocío); González de la Puente, Mª Purificación (COF León); González Medina, Mª Carmen (Hospital San Cecilio); González Rodriguez, Mª Luisa (Universidad de Sevilla); Gordito Soler, María (Farmacia Niebla 4); Grande Castaño, Carolina (Fcia. Grande); Guerra Estevez, Dulce (Hospital Punta Europa); Guerrero González, Mª Isabel (Fcia. Laura González Villa); Guerrero Pérez, Celia (Farmacia); Guerrero Serrano, Enrique (Hospital Serranía Ronda); Hernández Magdalena, José Jorge (H.U. Virgen de las Nieves); Hita Galiano, Begoña (Fcia. Santamaría. Granada); Irastorza Larburu, Mª Belén (Hospital Universitario Donosti); Jimenez Guerrero, Lorena (HU Virgen Macarena); Jimenez-Castellanos, Mª Rosa (Universidad de Sevilla); Jost, Flavia (Universidad de Sevilla); Jounou, Salvador (ACOFARMA); Justo Corrales, Beatriz (COFARES); León Gómez, Juan Manuel (F. Victoria y Juan Manuel León); León López, Victoria (F. Victoria y Juan Manuel León); López Barrero, Carmen (Farmacia); Lucero Muñoz, Mª Jesús (Universidad de Sevilla); Luna Higuera, Ana Mª (Hospital Comarcal Axarquía); Luque Segovia, Gabriel (Fcia. Fco. Galán Miró); Maceira, Mariana (ACOFARMA); Manzanares Olivares, José Manuel (Farmacia Sierra Sur); Manzano García, M. Mercedes (Hospital Ntra. Sra. Valme); Martín Camprubí, Juan Manuel (FAGRON IBERICA); Martín Rodríguez, Mª José (Fcia. Mª José Martín Rodríguez); Martín Taboada, Concepción (COF Sevilla); Martínez Marín, Inmaculada (COF Granada); Merino Bohórquez, Vicente (HU Virgen Macarena); Miranda Reyes, Susana (CECOFAR); Molina Cerrato, Carmen (CECOFAR); Montaño Montaño, Carmen (Farmacia); Montecatine Alonso, Elena (SAS); Moreno Onieva, Fernando; Moreno Puertas, Pedro (Fcia. Puertas Moreno); Muñoz Cabello, Beatriz (Hospital Infantil Virgen del Rocío); Navarro Marín, Alicia (GUINAMA); Ocaña Gómez, Mª Angeles (Hosp. Ntra. Sra. de Candelaria); Olmos Cobo, Celia (Pharmalink); Orcha López, Beatriz (Universidad de Sevilla); Ortega Arteaga, Begoña (COF Gupúzcoa); Ortega Ortega, Roberto (Fcia. Ortega Ortega); Pérez Blanco, José Luís (S.A.S.); Pérez García, Concepción (Fcia. Perpetuo Socorro); Poyatos Ruiz, Laura Lourdes (S.A.S.); Priego González de Canales, Juan (Fcia. Cinco Caballeros); Priego González de Canales, Teresa (Fcia. Cinco Caballeros); Puertas Blanco, Teresa (Fcia. Puertas Moreno); Puerto Cano, Rafael (AEFF); Real Palau, Mª Jesús (Farmacia Matute); Rivera Ortega, Lorena (COF Barcelona); Rodríguez Aylón, Diego (COF Málaga); Rodríguez Bravo, Beatriz; Rodríguez Centeno, Mª Isabel (Fcia. Mª Mar Castillo Olmo); Rodriguez Gallego, Charo (Farmacia); Rodríguez Rivas, Isabel (Fcia. Doña Ermita); Romera García, Pastora; Romero Azogil, Lucía (Master especializacion farmacia); Ropiñón Paus, Mª Teresa (Farmacia Paús S.C); Ruiz Expósito, Juan Manuel (Fcia. Encarnación Fdez. López); Ruiz López, Mª Dolores (COF Málaga); Ruiz Martín, Beatriz (Universidad de Sevilla); Salvador Zuriaga, Elena; Sánchez Lavado, Mª Isabel (Fcia. M. Del Castillo); Sánchez Martínez, Mª Paz (Farmacia); Sánchez Matarí, María (Universidad de Sevilla); Sánchez Navarro, Julio (Fcia. Julio Sánchez); Sánchez Negrín, Eva Auxiliadora (Universidad La Laguna); Sánchez Serrano, Narciso (Fcia. Julio Sánchez); Sancho Molina, Isabel (COFARES); Santamaría López, José Manuel (Fcia. Santamaría. Granada); Santandreu Jaume, Francisca María (COF Islas Baleares); Santoveña Estévez, Ana Mª (Universidad La Laguna); Sanz Olmos, Sonia (COF Bizkaia); Sehaqui Bennani, Ghita (Fcia. Rosario Alvarez Rementería); Tallón Padial, Rafael (Farmacia Tallón); Torrado Soltero, Vanesa; Torres del Moral, María (Fcia. Torres del Moral-Valido); Trigo Lumbreras, Ana Mª (Fcia. Niebla 4); Ullate de la Torre, Enrique (Fcia. De la Torre Laiseka); Urruzuno Alonso, Gorka (Fcia. Urruzuno CB); Valenciano Gómez, Luís (Universidad Sevilla); Valido Martínez, Manuel (Fcia. Manuel Valido Martinez); Velasco de Castro, Cristina (Fcia. José R. Rodriguez de Moya); Vieites Iglesias, Rocío (Fcia. Mercedes

Domínguez); Vila García, Ana; Villalobos Torres, Lorenzo (Hospital Regional de Málaga); Villanueva Bueno, Cristina (SAS); Villanueva Ruiz-Mateos, Cristina (Fcia. Galán); Ynfante Milá, Juan Ignacio (Hospital Juan Ramón Jiménez).

La inauguración de la sesión estuvo presidida por Doña María del Mar umesquet Fernández, Presidente de AFA, Doña María Luisa Mesa de la Torre, Presidente del Consejo de Salud de la Confederación de Empresarios de Andalucía, Don Alfonso Carmona Martínez, Vicepresidente del Real e Ilustre Colegio de Médicos de Sevilla, y Don Manuel Ojeda Casares Vicepresidente del Real e Ilustre Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Sevilla.

Tomó la palabra el Sra. Aumesquet para presentar a los miembros de la mesa, y agradecer a la Confederación de Empresarios de Andalucía la colaboración prestada, haciendo constar que la Consejera de Salud había excusado su asistencia por motivos de agenda.

Doña María Luisa Mesa hizo ofrecimiento a los presentes de la casa en la estaban, felicita por el éxito a la Asociación y se alegra de inaugurar la VI sesión del simposium que lleva el nombre de una persona tan querida para ella y toda la CEA. Señaló que en el Consejo de Salud se agrupa todo el sector sanitario y de dependencia de Andalucía, que se encuentra muy unido en los tiempos que son muy difíciles, pero que se sobrevivirá.

El Dr. Carmona agradeció en nombre del Colegio de Médicos la invitación para participar en este encuentro, ya que los sanitarios deben ir unidos en pro de la salud. El paciente pediátrico es un desvalido, el 70 % de los medicamentos que se le aplican son de adultos que se adapta por la regla de tres y la lex artis Por ello, lo que se hace en el simposium es importante, y hace falta que haya más farmacéuticos que se dedique a la pediatría. Para ayudar al niño anima a seguir con estos trabajos, y conseguir que se tenga una sanidad avanzada a pesar de los políticos.

Don Manuel Ojeda Casares agradeció la invitación a la inauguración, y señaló el reto que tiene por delante el sector sanitario. La fórmula magistral está siempre vinculada a la oficina de farmacia, y en este caso el título del simposium es sugerente e inquietante. ¿Lo legal no coincide con lo real? La realidad va siempre por delante de la ley, pero es fundamental que prime el ámbito de la salud, el rigor científico y la buena praxis. Deseando que los trabajos sean provechosos, dio la bienvenida a los asistentes.

A las 10,35 horas, la Presidenta dio la palabra al Dr. García Salom, Jefe de Servicio Farmacéutico en Hospital Vega Baja- Orihuela, Alicante, quien hizo un resumen de las actividades que se venían haciendo en la práctica farmacéutica en hospitales, las dudas que surgieron, la necesidad de establecer unas normas para garantizar la calidad de los medicamentos preparados en las farmacias, bien por fraccionamiento y reenvasado bien por la modificación, transformación y cambio de formas de los medicamentos, los antecedentes en USA y UE, y el resultado que actualmente tenemos en España, poniendo ejemplos de la documentación a llevar.

A las 11,20 horas la Presidenta dio la palabra al Dr. Javier González Bueno de la Unidad de Gestión Clínica de la Farmacia del Hospìtal Virgen del Rocío, quien expuso la eficiencia que se obtiene por el empleo de la formulación magistral, dentro del nuevo

marco establecido por el RDL 16/2012, el ahorro que se obtiene con ello por principios activos, especialmente en los medicamentos huérfanos, considerando que la formulación magistral es siempre una herramienta para la provisión de una prestación farmacéutica eficiente.

El Sr. Priego interviene para decir que hay tratamientos que no se pueden hacer en oficinas de farmacia. El Sr. León pregunta si se basa en un motivo económico, contestando el ponente que los medicamentos así elaborados son seguros, pero más baratos.

El Sr. González Barcia considera que no se asegura el contenido con seguridad. El ponente contesta que con el peso y la homogeneidad de la mezcla se asume el contenido en los medicamentos industriales. El Sr. González Barcia pregunta si se daría ese medicamento a un familiar, asegurando que en su caso no lo haría. El Ponente contesta que él, en cambio, sí pues tienen el mismo margen que los genéricos. El González Barcia recalca que en el refraccionamiento no se sabe la dosis. El Dr. García Salom intervienen señalando que en un alto porcentaje a la industria solo se le exige el control del peso. El profesor Fariña interviene para referirse esta nueva modalidad de medicamento, el medicamento adaptado, que debe tener una calidad por diseño seguro, lo que eximirá del control final. El Dr. García Salom señala que en la vía oral lo básico es el peso, y que hay que sopesar la necesidad, y hacrlo bien o regular con un mínimo de calidad, para no perder la inmediatez del uso.

Tras una pausa para tomar un café patrocinado por Fagron, a las 12,15 horas las Dras. Beatriz Muñoz Cabello y Concepción Álvarez del Vayo trataron el abordaje terapéutico en enfermedades mitocondriales y neuropeditricas, con sus distintas alternativas y objetivos.

A continuación, a las 13 horas, la profesora Dra. María Jesús Lucero expuso los estudios de estabilidad que se habían efectuado en la Universidad de Sevilla sobre la estabilidad de las preparaciones en vitaminas E y C, así como con la melatonina.

A las 13,30 horas Don Juan Manuel Martín Camprubí, de Fagron, presentó los nuevos vehículos que se tienen para suspensiones orales.

A las 13,45 horas, Doña Carmen Bau Serrano presentó los nuevos productos que existen para los tratamientos de la piel en los niños.

A las 14,05 horas la Dra. Marta García Palomo presentó las nuevas formulaciones en terapias metronómicas. Recordó que ya se trató en el tercer simposium este tema, y expuso la experiencia de los dos últimos años, los nuevos fármacos empleados y las formulaciones que se aplican, y señaló que se está consiguiendo una mejor calidad de vida, comodidad de las familias y aumento de la supervivencia.

A las 14,25 horas Doña Victoria León presentó en comunicaciones libres dos fórmulas. Una de ellas de omeprazol 2 mg/ml, en las que partiendo de las elaboradas en el Colegio de Farmcéuticos de Sevilla, ha introducido unas modificaciones que mejoran el resultado, y otra de levotiroxina 2 mcg/ml, en la que partiendo de la IV edición de

Formulación Pediátrica, ha introducido unas innovaciones en la elaboración que funcionan adecuadamente.

A las 14,45 horas se pasa a tomar un cocktail patrocinado por Acofarma.

A las 16,25 horas, Don José Manuel Manzanares Olivares intervino para hacer un resumen de la situación actual de las formulaciones estudiadas en sesiones anteriores, explicando el método de trabajo, las formulas seleccionadas y el modus operandi de cada una de ellas. Anunción que algunas de ellas pasarán como fórmulas tipificadas al Formulario Nacional, en su próxima edición, que será digital.

A las 16,40 horas, la Dra. Carmen Dávila Pousa que expone el tratamiento aplicado a un paciente con ictiosis lamelar, al que se trató con N-acetilcisteina y urea, los problemas que tuvo por el olor y cómo se consiguió corregir ese defecto con esencia de romero, lo que mejoró la adherencia del paciente y su integración en esu entorno familiar y escolar.

A las 17,05 horas, Doña Dolores Ruiz López intervino para exponer la necesidad de promover la calidad en la prescripción y dispensación de las fórmulas magistrales, la necesidad de la colaboración de los Colegios profesionales de médicos y farmacéuticos, y el mejorar la enseñanza den las facultades para la aplicación de este tipo de medicamentos, así como la necesidad de tener instrumentos informáticos adecuados que faciliten la prescripción y elaboración con calidad.

A las 17,35 intervino el profesor Fariña Espinosa para exponer el trabajo realizado con una fórmula de ursodesoxicólico en la Universidad de la La Laguna. Señaló los problemas que había dado la poca solubilidad del principio activo, la baja concentración de principio activo, y las alternativas de formulación que se han estudiado.

A las 18,10 horas intervino el Dr. Puerto Cano para tratar el uso de excipientes complejos. Señaló que un niño no es un adulto pequeño, pues su metabolismo es distinto al del adulto y va cambiando. El uso de excipientes complejos tienes una serie de ventajas y de inconvenientes, y su uso a veces viene impuesto por el tamaño de la farmacia y la frecuencia con que se haga una fórmula. Terminó señalando que una fórmula se debe hacer para cada paciente, debiendo huirse de la estandarización.

El Sr. Priego intervino para señalar que estandarizando se consigue tener estudiadas estabilidades más largas. El Sr. Puerto cree que la fórmula debe tener la duración del tratamiento, y desecharse al final del mismo.

La Dra. Carmen Dávila interviene para declarse contraria a los excipientes complejos.

Doña Eloisa Blanco cree que los trabajos realizados deberían ser divulgados por los Colegios, creando grupos de divulgación. La Dra. Ruiz López propone que las webs de los Colegios tengan enlaces. El Secretario señala que se empezó a hacerlo, pero que se retrasaron las publicaciones divulgativas hasta que los investigadores lo hubieran hecho en niveles científicos.

La Dra. Carvalho propone que se vea la web www.stabilis.org, que contiene estudios de estabilidad.

Y no teniendo otros temas pendientes de tratar, se formulan las siguientes conclusiones:

"1.- Es necesario avanzar en los trabajos de formulación pediátrica por no existir medicamentos industriales suficientes. En este punto, la realidad va por delante de la ley, que debe irse adaptando a las necesidades de los pacientes pediátricos.

2.- Toda elaboración, modificación o fraccionamiento de medicamento debe hacerse siguiendo un riguroso protocolo que asegure el resultado final.

3.- Con la formulación magistral se consiguen grandes ahorros en la elaboración de medicamentos, especialmente en los medicamentos huérfanos, por lo que esta actividad no debe reducirse a cubrir vacíos terapéuticos.

4.- La colaboración entre médicos y farmacéuticos está consiguiendo grandes resultados en enfermedades raras o que hasta ahora no tenían un tratamiento eficaz, como las mitcondriales, las terapias metronómicas y la ictiosis lamelar.

5.- La continuación de los estudios de estabilidad de formulaciones debe dar lugar a mejorar los tratamientos y conseguir actuaciones unificadas en todo el ámbito nacional, mediante su incorporación al Formulario Nacional.

6.- Se debe hacer una labor divulgadora de los trabajos, contando para ello con los Colegios de Farmacéuticos.

7.- El uso de excipientes complejos debe reservarse para los casos en que sea necesario o muy costoso emplear otros por las circunstancias de la farmacia elaboradora..

8.- Se debe promover la colaboración de los Colegios profesionales de farmacéuticos y médicos para mejorar la calidad de las prescripciones y dispensaciones, y potenciar esos conocimientos en los centros de formación universitarios o de postgrado.

Sevilla, 10 de abril de 2014. "

Y no teniendo nada más que tratar, se levantó la sesión a las 19 horas y treinta minutos en el lugar y el día arriba indicados.