VIII SYMPOSIUM
RAFAEL ALVAREZ COLUNGA

FORMULACIÓN PEDIÁTRICA
UNIFICACIÓN DE CRITERIOS

"Modelos de colaboración medicos-farmacéuticos"

SEVILLA - Viernes 22 de abril de 2016

www.formulistasdeandalucia.es

Asociación de
Formulistas de Andalucía

PROGRAMA

VIII SYMPOSIUM

RAFAEL ALVAREZ COLUNGA

FORMULACIÓN PEDIÁTRICA
UNIFICACION DE CRITERIOS

"MODELOS DE COLABORACIÓN MÉDICOS-FARMACÉUTICOS"
Sevilla, 22 de abril de 2016

9,30.- **Inauguración.**

10.- Uso de complementos de zinc en pediatría.
Dr. Alejandro Rodríguez Martínez. Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla
Casos clínicos en Farmacia Comunitaria.
Dra. María Dolores Ruiz López. COF Málaga**.**

10,20.- Estabilidad microbiológica de fórmulas magistrales pediátricas. Eficacia y seguridad de los conservantes. Ejemplos de flecainida, agua conservante y jarabe simple.
Dra Ana Santoveña. Facultad de Farmacia. Dpto. de Tecnología Farmacéutica. Universidad de La Laguna

10,40.- Formulacion magistral en infectologia pediatrica: tuberculosis y toxoplasmosis congénita
Dra. Dolores Falcón Neyra. Sección de Infectología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla.
Dra. Concha Álvarez del Vayo. Servicio de Farmacia Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla.

11.- Casos clínicos en formulación magistral pediátrica. Dieta Cetogénica. Formulación estéril via intratecal: ciclodextrina.
Dra. Carme Cañete Ramírez. Servicio de Farmacia Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

11,20 CAFÉ Patrocinado por FAGRON IBÉRICA

11,45.- Criterios para incorporación de fórmulas pediátricas al Formulario Nacional.
Dra. Maria Luisa Tarno AEMPS

12.- Control de calidad en laboratorio de farmacotecnia: capsulas con dosis pequeñas ; influencia del ph de los vehículos orales líquidos.
Dr. Vicente Merino Bohórquez. Servicio de Farmacia. H.U. Virgen Macarena. Sevilla

12,20.- Reformulación de enalapril. Estudios de Budesonida. Monografía propanolol.
Dra María Jesús Lucero. Facultad de Farmacia. Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Sevilla

12,40.- Formulaciones partiendo del principio activo: amlodipino, nadolol.
Ldo. Jose Manuel Manzanares, Fcia Sierra Sur. Pedrera (Sevilla).

13,00.- NOVEDADES EN FORMULACIÓN.
Dra. Carmen Bau. Acofarma.
Dª Marta Martínez. Fagron

13,30.- Estudios de estabilidad en Acetazolamida y dexametasona.
Dr. José B Fariña. Facultad de Farmacia. Dpto. de Tecnología Farmacéutica. Universidad de La Laguna.

13,50.- Casos clínicos en formulación pediátrica. Cápsulas de betaína: mejorando adherencia en homocistinuria.
Dra. Elena Montecatine Alonso.

Dapsona en dermatosis IgA lineal de la infancia.
Dra. Marta Moleon Ruiz. Servicio de Farmacia Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

14,10.- Necesidades del paciente pediátrico crónico. Colaboración oficinas de farmacia-servicios de farmacia.
Ldo. Ricardo Ferreiro Almeida. Delegación Salud. Sevilla.
Ldos. Victoria y Juan Manuel León. Farmacia Victoria y Juan Manuel León. Sevilla

14,30.- COCKTAIL patrocinado por ACOFARMA

16,30.- Situación de la formulación partiendo de especialidades.
Ldo. Antonio Fontan AFA

16,45 horas. Debate

Comité Organizador

Mª del Mar Aumesquet Fernández
Concha Alvarez del Vayo
Mª Dolores Ruiz López
José Manuel Manzanares
Manuel Díaz Feria
Antonio Fontán Meana

Comité Científico

Dr. José Bruno Fariña. Facultad de Farmacia. Universidad de La Laguna.
Dra. Mª Jesús Lucero. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla
Dra. Ana Santoveña. Facultad de Farmacia. Universidad de La Laguna.
Dra. Concha Alvarez del Vayo. Servicio de Farmacia Hospital Infantil Virgen del Rocío-Sevilla.
Dra. Carmen Cañete Ramírez. Servicio de Farmacia Hospital Materno Infantil Vall Hebro. Barcelona.
Ldo. José Manuel Manzanares. Farmacia Sierra Sur
Ldo. Juan Manuel León. Farmacia Victoria y Juan Manuel León

ACTA 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 nueve horas y cincuenta y cinco minutos del viernes 22 de abril de 2016 comenzaron las sesiones del VIII Symposium RAFAEL ALVAREZ COLUNGA, de Formulación pediátrica para unificación de criterios, con el lema "Modelos de colaboración médicos-farmacéuticos".

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: Alonso Núñez, Mª José (Farmacia Merino); Alvarez de Vayo, Concha (H. Infantil Virgen del Rocío); Alvarez González, Carmen (Farmacia); Alvarez Ruiz, Encarnación (Farmacia); Apolinario Hidalgo, José Luís (Fcia. MC Y JL Apolinario); Aranguete García, Elena (Cecofar); Arroyo García, Carmen (Universidad de Sevilla); Aumesquet Fernández, Rocío (Farmacia Aumesquet CB); Aumesquet Fernández, Mª del Mar (A.F.A.); Aumesquet Mendaro, Angel (Farmacia Aumesquet CB); Avila Ruiz, Eulalia (Fcia. Rana Verde); Baronet Jordana, Gemma (Hospital U. General Catalunya); Basco Graell, Laia (Fagron Ibérica SAU); Bau Serrano, Carmen (Acofarma); Benito Reyes, Ana (Complejo Hospitalario Insular); Blanco Molina Eloisa (COF Córdoba); Cameán Fernández, Manuel (H.U. Virgen Macarena); Cañete Ramírez, Carme (H.Materno Infantil Vall d'Hebron); Caraballo Rodríguez, Isidoro (Universidad de Sevilla); Carrasco Carrasco, Pilar (Fcia. Pilar Carrasco); Castillo Fe Enrique (Fcia. Isabel Carriazo); Castro Sierra, Elena (Farmacia); Cervilla Lozano, Ernesto; Colorado Domínguez, Rosa María (Fcia. Mª Teresa Morales); Coronado Núñez, Mª José (COF Huelva); Corral Fernández, Pilar (Fcia. Malo Manso); Crusellas Losa, Ariadna (Fcia. García-Isanta); Delgado Hucha, Alberto (Farmacia Orozco CB); Diaz Feria, Manuel (Farmacia Feria); Doblado Ponce de León, José Mario (Universidad de Sevilla); Duque Bañón, Valentín (Fcia. Díaz-Arca CB); Durán Jiménez, Juana María (Farmacia A5); Durbán Reguera, Rafael (COF Almería); Falcón Neyra, Dolores (H. Infantil Virgen del Rocío); Fariña Espinosa, José Bruno (Universidad de La Laguna); Fernández Romero, Ana (Universidad de Sevilla); Ferreiro, Ricardo (Delegación de Salud Sevilla); Fontán Meana, Antonio (A.F.A.); Gago Prats, Alicia (MICOF Valencia); Gallardo Vellido, Mª Lourdes (COF Badajoz); Gamonal Carrillo, Cristina (Farmacia Martínez); García Dorado, Mª Victoria (Farmacia La Oliva); García Ferrer, Rosa Mª (COF Islas Baleares); Garcia Palomo, Marta (Hospital Virgen de la Salud); García Quesada, Gloria (COF Almería); González Cáceres, Ana Mª (Fcia. Dr. Basilio Valladares); González de la Puente, Mª Purificación (COF León); González Rodríguez, Mª Luisa (Universidad de Sevilla); Gordillo Grande, Verónica (Farmacia Matute); Guisado Gil, Ana Belén (SAS); Herrera Hidalgo, Laura (HU Virgen del Rocío); Hita Galiano, Begoña (Farmacia Santamaría); Jiménez-Castellanos, Mª Rosa (Universidad de Sevilla); Justo Corrales, Beatriz (COFARES); Ladrón de Guevara, Margarita (HU Virgen del Rocío); León Gómez, Juan Manuel (Fcia. Victoria y Juan Manuel León); León López, Victoria (Fcia. Victoria y Juan Manuel León); Lombera Sáez, Laura (Hospital U. Donosita); López Hidalgo, Marta (Fcia. López Hurtado); López Hurtado, Francisco (Fcia. López Hurtado); López Molina, Mª del Pilar (Farmacia Santamaría); Lucero Muñoz, Mª Jesús (Universidad de Sevilla); Malo Manso, Izaskun (Fcia. Malo Manso); Mantilla de los Rios Alonso, Belén (Farmacia Mata); Manzanares Olivares, José Manuel (Farmacia Sierra Sur); Martín Taboada, Concha (COF Sevilla); Martínez Fernández, Marta (Fagron Ibérica SAU); Martínez Granados, Rafael (Farmacia Martínez); Martínez Marín, Inmaculada (COF Granada); Méndez Benajes, Mireia (Fagron Ibérica SAU); Merino Bohórquez, Vicente (H.U. Virgen Macarena); Miranda Reyes, Susana

(Cecofar); Moleón Ruiz, Marta (H. Infantil Virgen del Rocío); Molina Carrato, Carmen (Cecofar); Montecatine Alonso, Elenea (H. Infantil Virgen del Rocío); Moreno Puertas, Pedro (Fcia. Puertas Moreno); Moya Gordillo, Mª Antonia; Naitlho, Nabila (Universidad de Sevilla); Naranjo Franco, Fátima (Farmacia Murillo CB); Olivas Garrido, Ana (COF Albacete); Orozco González, Verónica (Farmacia Orozco CB); Ortega Arteaga, Begoña (COF Guipúzcoa); Ortega Ortega, Roberto (Fcia. Ortega Ortega); Padilla Cuadrado, Mª del Mar (Fcia. Mª del Mar Padilla); Pardo Crespo, Rosa (COF Alicante); Perelló Alomar, Catalina (Hospital U. Son Espases); Pérez García, Concepción (Farmacia Perpetuo Socorro); Pérez Menéndez-Conde, Covadonga (Hospital Ramón y Cajal); Pineda Campos, Rocío (Farmacia Mata); Porres Foulquie, Teresa (COF Cádiz); Puertas Blanco, Teresa (Fcia. Puertas Moreno); Rabasco Alvarez, Antonio M. (Universidad de Sevilla); Rebollo Vázquez, Aurelia (Consejería de Salud); Rivas Pinto, Mª Rocío (Fcia. Lda. Rosario Pinto); Rodríguez Díaz, Lorena (Farmacia Feria); Rodríguez Martínez, Alejandro (H. Infantil Virgen del Rocío); Rodríguez Rivas, Isabel (Fcia. Doña Ermita); Rodríguez Rodríguez, Isabel (COF Cáceres); Ropiñón Paus, Mª Teresa (Farmacia Paús C.B); Ruiz López, Mª Dolores (COF Málaga); Salguero Olid, Alba (H.U. Puerta del Mar); Salguero Olid, Beatriz (Universidad de Sevilla); Sánchez de Sardi, Alvaro (Fcia. López Hurtado); Sanchez Gutierrez, Carla Andres (Universidad de Sevilla); Sánchez Martínez, Mª Paz (Fcia. Mª Paz Sánchez Martínez); Sancho Molina, Isabel (COFARES); Santamaría Pose, Jose Miguel (Fcia. Santamaría); Santamatilde Meseguer, Eva (MICOF Valencia); Santoveña Estévez, Ana Mª (Universidad de La Laguna); Soriano Torres, Mª Isabel (Universidad de La Laguna); Suárez González, Javier (Universidad de La Laguna); Tarno Fernández, Mª Luisa (A.E.M.P.S.); Tinoco Piñero, Fernando (Farmacia Matute); Torrado Soltero, Vanesa (Fcia. Pilar Carrasco); Torres Muñoz, Matilde (Fcia. Muñoz Pereira); Torres Vázquez, Lourdes (Fcia. Hnas. Vázquez Almagro); Trigo Lumbreras, Ana Mª (Fcia. Gajardo González CB); Urruzuno Alonso, Gorka (Farmacia Urruzuno); Valladares Salmerón, Basilio (Fcia. Dr. Basilio Valladares); Vazquez-Limón Ozcorta, Esther (Fcia. Eduardo Vázquez-Limón); Vegara Luque, Carla (COF Alicante); Vidal Aliaga, José Luís (COF Alicante); Vila Clerigues, Mª Nieves (Hospital U la Fe); Villanueva Ruiz-Mateos, Cristina (Fcia. Galán); Vinzia, Marcos (Fagron Ibérica SAU); Vuelta Arce, María (H.U. Joan XXIII).

La inauguración de la sesión estuvo presidida por Doña María del Mar Aumesquet Fernández, Presidente de AFA, Doña María Luisa Tarno Fernández, Jefa del Área de Control de Medicamentos de la AEMPS, Don Ernesto Cervilla Lozano, Presidente del COF de Cádiz y Vicepresidente del CACOF y Don Luis Picón Bolaños, Director de Relaciones Institucionales de la Confederación de Empresarios de Andalucía.

Tomó la palabra el Sra. Aumesquet para presentar a los miembros de la mesa, y dio la palabra a Don Luis Picón que agradeció a la Asociación de Formulistas el elegir las instalaciones de la Confederación de Empresarios y mantener el nombre de quien fuera presidente y fundador de la Confederación. Esta organización está colaborando con la Administración en la elaboración de varias normas actualmente, como la de los centros sociosanitarios y sobre la formulación magistral.

Don Ernesto Cervilla Lozano interviene para agradecer la invitación a este acto y excusar la presencia del Presidente del Consejo Andaluz, Sr. Mingorance. Señala que se ha hecho mucha insistencia en la dispensación en las oficina de farmacia, pero que

las fórmulas magistrales se han quedado olvidadas, existiendo disposiciones administrativas distintas. Además, las fórmulas magistrales financiadas están a un precio muy bajo, los médicos tienen poca formación en la materia salvo en dermatología y pediatría. Pero la elaboración de medicamentos es intrínseca a la oficina de farmacia, y por ello entiende que en el borrador de norma que se está redactando haya niveles y un mínimo que deba hacerse en todas las farmacias. Felicitando a los organizadores por esta sesión.

Doña María Luisa Tarno agradece la invitación al acto. Señala que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se interesa por la formulación magistral, y en especial por las pediátricas, pero que todas las fórmulas deben tener un mínimo de calidad, y aunque ello suponga dejar fuera algunas preparaciones se gana en calidad. Es un camino lento, pero se mejora el servicio que se presta.

Finaliza el acto de inauguración con la intervención de Doña María del Mar Aumesquet, que como presidenta de la Asociación de Formulistas de Andalucía dio la bienvenida a todos los presentes, y les agradeció que una vez más hayan atendido la invitación a participar en el simposio de formulación pediátrica. Son ya ocho años de reuniones y cada vez hay mayor interés en abordar nuevos temas. Aunque tratamos de dar cabida a todas las propuestas, pese a lo apretado del horario, se han quedado algunos asuntos para el próximo año. Se trabaja en colaboración con las universidades en estudiar las estabilidades de los fármacos que elaboramos en los laboratorios, y esperamos nuevas propuestas para reconsiderar estudios anteriores para mejorar la calidad y eficacia de las preparaciones. Y pretendemos que los temas estudiados para algún caso concreto pudiera servir como pauta para afrontar con carácter general ese tipo de patología. El Real Decreto 1.015/2009 abrió, con todas las cautelas, a todos una vía legal para realizar lo que ya venía siendo una práctica: el uso de medicamentos para indicaciones distintas a las autorizadas hasta ese momento. Sin embargo se hace necesario que, una vez aplicado con éxito ese nuevo tratamiento, pueda difundirse entre los profesionales e incluso alcanzar una cobertura legal una vez se haya generalizado. Y no se debe esperar a que una empresa decida registrar una especialidad con la nueva indicación: la Administración tiene que abrir vías para que el reconocimiento de las indicaciones no quede exclusivamente en manos de la industria. Es un tema que se podría tratar el próximo año y que requeriría la colaboración de todos para que, desde su campo de actuación, dieran ideas de cómo afrontar con éxito ese objetivo.

A las 10,05 horas, la Presidenta dio la palabra al Dr. José Bruno Fariña, quien actuará de moderador. Éste llama a la mesa a los Drs. Alejandro Rodríguez Martínez y María Dolores Ruiz López quienes exponen sus ponencias que figuran ajuntas.

A las 10,38 horas el moderador dio la palabra a la Dra. Ana Santoveña, Profesora del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de La Laguna, que expuso su ponencia que se adjunta.

A las 11 suben a la mesa las Dras. Dolores Falcón Neyra y Concha Álvarez del Vayo, quienes sucesivamente exponen sus ponencias que se adjuntan

A las 11,30 horas, alterándose el programa, se pasa a hacer una pausa para tomar un café patrocinado por Fagrón.

A las 12 horas se reanuda la sesión, tomando la palabra la Dra. Carme Cañete Ramírez, para hacer su exposición que se adjunta.

A las 12,25 horas el moderador dio la palabra a Doña María Luisa Tarno, quien expuso los trabajos y criterios que en formulación se están llevando a cabo en la AEMPS, según la proyección que se adjunta.

A las 12,39 horas, el moderador dio la palabra al Dr. Vicente Merino Bohórquez que expuso su ponencia.

A las 12,35 horas, la Dra. María Jesús Lucero expuso sus trabajos según la ponencia que se adjunta.

A las 13,15 horas el Ldo José Manuel Manzanares hizo una exposición sobre sus trabajos, que se adjunta.

A las 13,27 horas suben a la mesa la Dra. Carmen Bau, de Acofarma, y Doña Marta Martínez de Fagrón, que explicaron las novedades que se ofrecen para la formulación magistral.

A las 13,56 horas el Dr. Fariña se autoconcede la palabra para presentar su ponencia, que se adjunta.

A las 14,10 horas las Dra. Montecantine y Monleon presentan, respectivamente, las ponencias que se adjuntan.

Alas 14,30 interviene Doña Victoria León para presentar el problema en la exposición que se adjunta.

A continuación toma la palabra Don Ricardo Ferreiro, de la Delegación de Salud de Sevilla quien resalta que intervienen a título personal. En el concierto para la prestación farmacéutica están los principios a financiar. Cuando alguno no está la Delegación de Salud propone a la Comisión Central del Concierto su inclusión, como en el caso del omeprazol; pero no suele haber respuesta de esa Comisión. En consecuencia, cada provincia interpreta la necesidad de dar autorización a ese principio, pidiendo información del paciente al hospital, y tras estudiarla se autoriza o no para ese paciente y para una determinada oficina de farmacia que elige el paciente. No hay dirigismo. La Administración puede pedir una revalidación del informe, y se informa al Colegio y al Distrito u hospital que hacen el visado, aunque en algunas provincias no lo hacen. Lo que sí entiende que está prohibido es usar medicamentos industriales para formulación.

A las 15 horas se interrumpe la sesión para tomar un cocktail ofrecido por Acofarma.

Reanudada la sesión a las 16,50 horas, interviene Don Antonio Fontán Meana, Secretario de la Asociación de Formulistas de Andalucía, para hablar de las fórmulas elaboradas a partir de especialidades, problema que se ha planteado recientemente. El interviniente dice que el supuesto origen del problema es que el Tribunal Constitucional ha anulado parte del artículo 13 de la Ley de Farmacia de Andalucía. Pro que no es así,

ya que ese precepto que autorizaba excepcionalmente a formular partiendo de especialidades solo estaba en la Ley de Farmacia de Andalucía y en la de Madrid, precisamente en un artículo que también tenía el nº 13. Es decir, que la situación actual es igual a la que existía antes de esa ley, en Andalucía y Madrid, e igual a la que se tiene en el resto de España desde que hay especialidades farmacéuticas.

El uso de especialidades para formular es habitual tanto en la práctica hospitalaria como en todo tipo de fórmulas en los Estados Unidos de América. Ciertamente no es lo mejor, ya que se puede obtener más calidad partiendo del principio activo. Pero en casos de necesidad, bien por falta de principio activo, bien por dificultad para aprovisionarse por el coste o por el plazo de suministro, hay que utilizar los medicamentos industriales. Primero, porque prima el interés del paciente.

Y en segundo lugar porque no es una ilegalidad: tanto el Art. 42 del RDL 1/2015, como el mismo artículo de la Ley de Garantías, y antes el 35 de la Ley del Medicamento de 1990, dicen que las fórmulas magistrales se prepararán con "sustancias de acción e indicación…". Es decir, con sustancias. Y el citado RDL 1/2015 en su artículo 2, en las definiciones dice que medicamento de uso humano es "Toda sustancia o combinación de sustancias…"; y que principio activo es "Toda sustancia o mezcla de sustancias…". Por lo que un medicamento industrial es apto para ser usado en la elaboración de una fórmula magistral. El término de principio activo relacionado con las fórmulas magistrales solo aparece en la definición del artículo 2, donde se dice que se prepara "por un farmacéutico o bajo su dirección para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de los principios activos que incluye…". Es decir, que el farmacéutico tiene que garantizar que su preparación tienen cuantitativamente los principios activos prescritos, independientemente de la riqueza de la sustancia que emplee. Finalmente, tampoco es un fraude económico, ya que normalmente el principio activo será más barato que un medicamento industrial que lo contenga.

Tras esta intervención se inicia un debate en que el letrado Marcos Vinzia, de Fagrón, se inclina a la necesidad de utilizar siempre principios activos, y que el farmacéutico no debe escudarse en una posición economicista. Don José Luis Vidal recuerda que una vez para preparar una fórmula tuvo que comprar cincuenta kilogramos de producto, que lo pagó el paciente.

La Sra. Pérez García interviene señalando que en Andalucía el tema no ha sido regulado tras la sentencia del Tribunal Constitucional, que las especialidades se usan puntualmente en caso de falta. En Granada incluso hubo una circular que prohibía utilizar especialidades, pero entiende que esa prohibición no existe.

Entre el público, un farmacéutico señala que es un tema que funciona.

Doña Carmen Bau señala que se busca siempre solucionar el problema al farmacéutico; pero a veces no se puede.

Doña María Luisa Tarno interviene señalando que por su puesto en la Administración está obligada a dar un criterio, en una materia que se rige por normativa básica del Estado. Andalucía y Madrid regularon la materia más allá de sus competencias. La normativa básica no permite formular con especialidades, pero hay que valorar cada caso. En los Hospitales se han dictado unas normas que respaldan esa

práctica, pero no lo permiten en las oficinas de farmacia, aunque como ya ha dicho siempre hará casos especiales.

Doña María del Mar Padilla pregunta si hay dos clases e farmacéuticos.

La Sra. Tarno dice que el farmacéutico de hospital está habilitado para hacer preparaciones que el farmacéutico de oficina de farmacia no puede preparar.

Una farmacéutica pregunta por qué en el grupo del Formulario Nacional no ha farmacéuticos de oficina de farmacia.

Don Pedro Moreno interviene para señalar que en caso de no haber principio activo, es obligado preparar la fórmula, citando sentencias en que se impone el deber de atender al paciente. Y cree que la Guía redactad por Carlos Lens es una traducción de lo que se hace con carácter general.

Doña Eloisa Blanco, del Colegio de Farmacéuticos de Córdoba, indica que hay que marcar la línea de lo que supone urgencia. Y pregunta si una prescripción al mes supone urgencia. Cuando se consulta por el Colegio con los Hospitales sobre la preparación, resulta que la han hecho con especialidades, y cree que deben informar al paciente de que la preparación que le hagan en una oficina de farmacia no va a ser igual.

Doña María del Mar Aumequet cree que se deben unificar criterios en la materia, implicando a los hospitales y la Administración.

Doña Ana de Benito dice que cuando el dan el alta a los pacientes vuelven al hospital a por las formulas magistrales elaboradas a partir de especialidades, y que es una descoordinación. Aunque se de a los pacientes el PNT para que le elaboren el medicamento en la oficina de farmacia, cuando se ha partido de una especialidad no se atreven.

La Sra. Tarno señala que en el Formulario Nacional están las monografías, pero que no es asumible incorporar monografías de fórmulas partiendo de medicamentos terminados. La práctica de los hospitales ya existía antes de la Guía.

Don Juan Manuel león dice que las innovaciones en formulación magistral vienen de machacar comprimidos, y que el Formulario Nacional y sus monografías siempre llegarán después.

El Sr. Moreno Puertas hace referencias a la presentación de productos que ha hecho Fagrón. El Sr. Vidal contesta que no son medicamentos, ya que necesitan una elaboración. La Sra. Tarno señala que serían principios activos con nombre comercial o cosméticos.

Tas ese debate, se puede establecer como conclusiones de la jornada:

1.- Es necesario articular procedimientos para la colaboración entre médicos, servicios de farmacia de hospital y oficinas de farmacia, tanto para implantar tratamientos como para continuarlos en pacientes ambulatorios.

2.- Hay que garantizar la estabilidad microbiológica de las formulas magistrales pediátricas.

3.- Sería conveniente que al grupo de expertos que ha formado la Agencia de Medicamentos y productos Sanitarios para la actualización del Formulario Nacional se incorporasen farmacéuticos de oficinas de farmacia, de los CIM colegiales y de las universidades.

4.- El paso de elaborar fórmulas magistrales desde los medicamentos industriales a los principios activos exige unos estudios cuyos costes deberían ser repartidos entre los sectores interesados.

5.- El que se tenga ya estudiado y en funcionamiento determinada formulación de un principio activo no debe ser obstáculo para estudiar nuevas formulaciones del mismo que mejoren la calidad y eficacia del mismo.

6.- El uso puntual de medicamentos industriales para preparar fórmulas magistrales, que es una práctica hospitalaria, debería regularse de forma general para evitar que los pacientes en alta puedan sufrir desatención o incomodidades.

Y no teniendo nada más que tratar, se levantó la sesión a las 18 horas y treinta minutos en el lugar y el día arriba indicados.

PONENCIAS

Uso de suplementos de **Zinc** en Pediatría

Alejandro Rodríguez Martínez
Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica
UGC de Pediatría y Áreas Específicas
H.H.U.U. Virgen del Rocío (Sevilla)

HOSPITALES UNIVERSITARIOS
Virgen del Rocío

Zinc

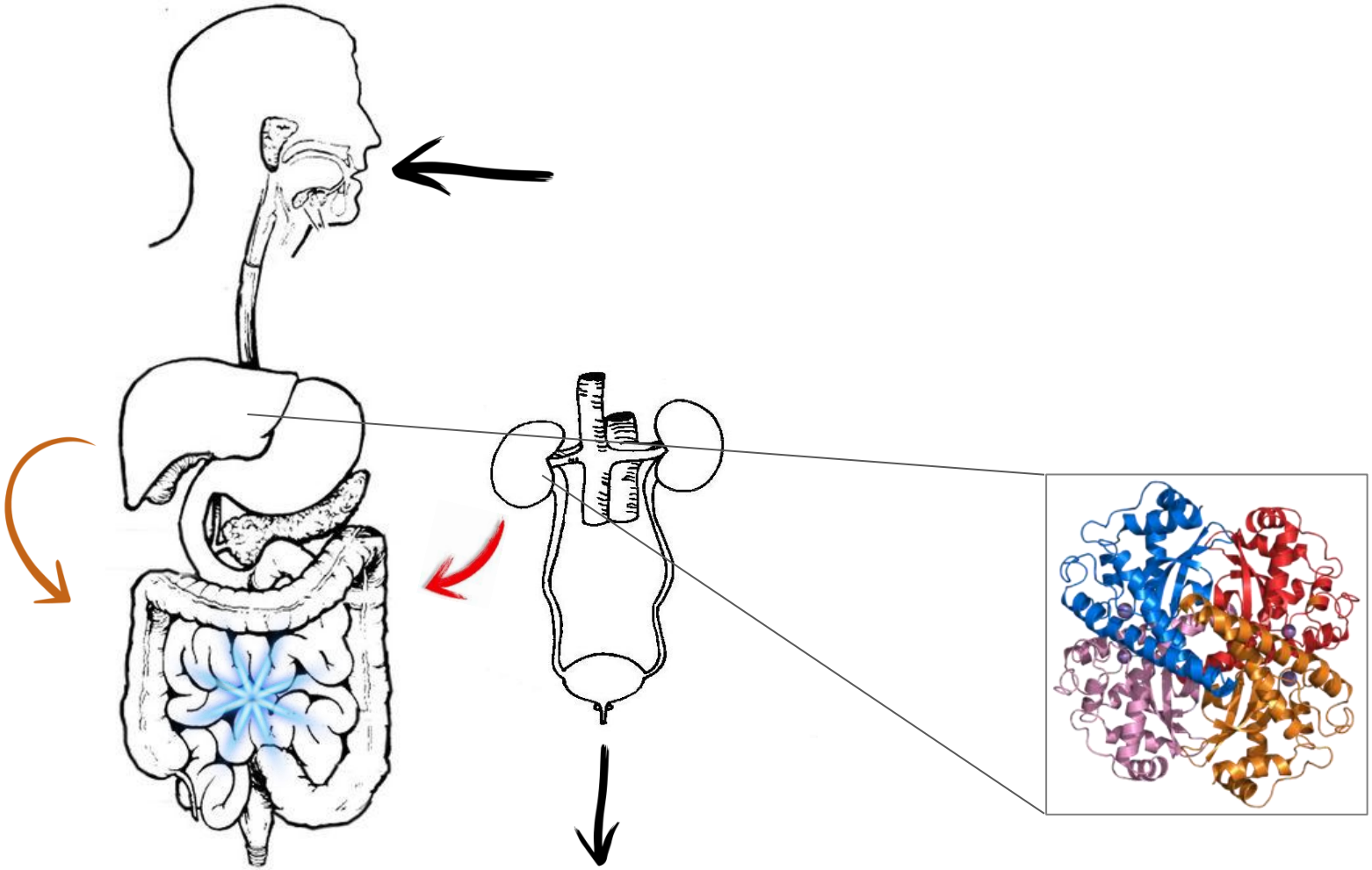
Zinc

Elemento traza esencial, innumerables funciones:

ENZIMÁTICA – ESTRUCTURAL - REGULADORA

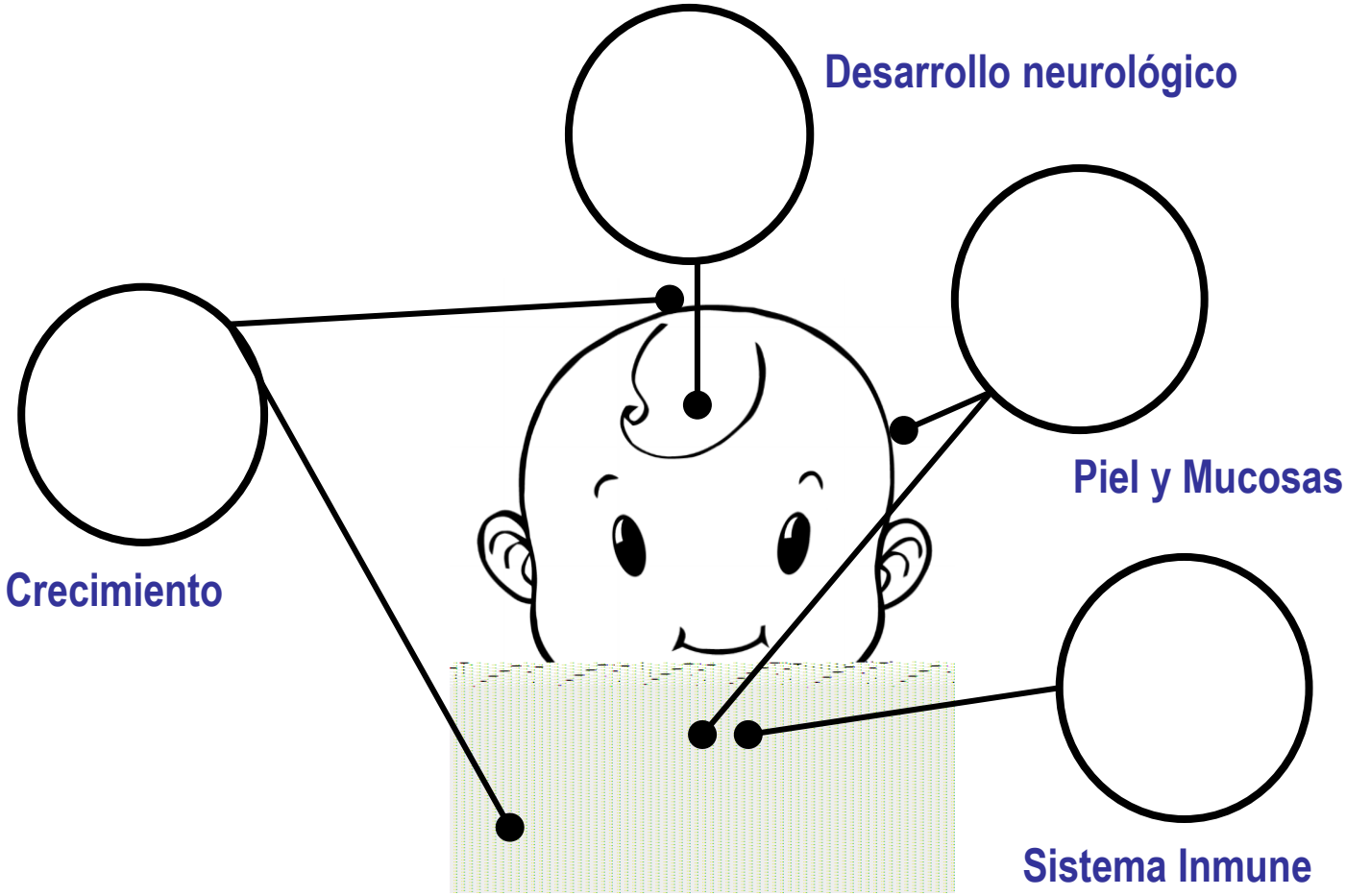
- 200-300 metaloenzimas.
- Constituyente de un gran número de proteínas.
- Regulación de la expresión génica.
- Metabolismo de la glucosa y secreción insulínica.
- Función inmunológica.
- Cicatrización.
- …

Gibson RS. Adv Nutr 2012; 3:772–782.



Abrams SA. Zinc deficiency and supplementation in children and adolescents. Updated: July 2014. http://www.uptodate.com/contents/zinc-deficiency-and-supplementation-in-children-and-adolescents.

Deficiencia



TRATAMIENTO

Solución oral zinc acetato 5mg zn++/ml

Acetato de Zinc	2,5 g
Agua conservans	25 ml
Jarabe simple csp	150 ml

- Solución incolora y traslúcida libre de partículas extrañas
- Mantenimiento: 10 mg/kg/día con jeringa dosificadora
- Administrar preferentemente antes de las comidas
- No comer cereales, leche, yogur queso o helados interfieren con la absorción de zinc

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Málaga

ERROR

PRESCRIPCIÓN NO ESTABA BIEN EXPRESADA

- ***Solución Oral Zinc Sulphate 10mg Zn++/ml***

LAS DIFERENTES SALES DE ZINC TIENE DIFERENTE CONTENIDO DE ZINC ELEMENTO QUE ES LO QUE NOS INTERESA APORTAR AL ORGANISMO

NO TENEMOS EN CUENTA EL GRADO DE HIDRATACIÓN DE LA SAL ESTAMOS PONIENDO UNA DOSIFICACIÓN ERRÓNEA, QUE NO SE ADAPTABA A LAS NECESIDADES DE ZINC REQUERIDAS POR EL PACIENTE

- **Error de dosificación**

ERROR CON DAÑO AL PACIENTE ERROR OCURRIDO POR UNA MALA DOSIFICACIÓN DEBIDO A UN MAL MANEJO DE LAS SALES DE ZINC POR ERROR EN LOS CÁLCULOS Y QUE CAUSÓ DAÑO TRANSITORIO

PRESCRIPCIÓN

- Mala identificación de dosis

DISPENSACIÓN

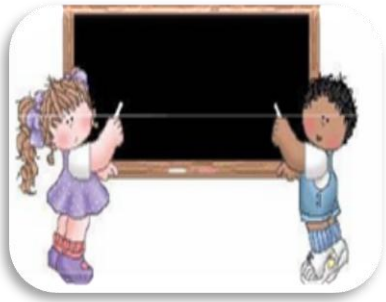
- Mala interpretación de la prescripción

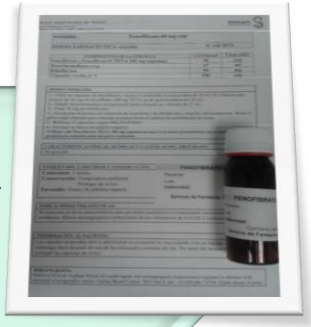
ADMINISTRACIÓN

- Aprender de los errores ya ocurridos en esta y otras organizaciones, confeccionando reportes y alertas.

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Málaga

CONCLUSIONES





Farmacia Hospitalaria

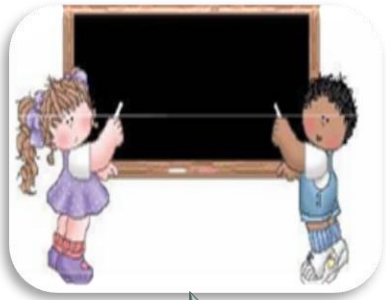
- **EL PACIENTE AL ALTA HOSPITALARIA, DEBERIA RECIBIR TODA LA INFORMACIÓN VERBAL Y ESCRITA NECESARIA PARA EL TRATAMIENTO , INCLUYENDO LA FORMULA, SU PNT CORRESPONDIENTE Y UN TELÉFONO DE CONTACTO**

Medico prescriptor

- **LA DOSIS CALCULADA (EN MG/KG O MG/M2) DEBERIA APARECER EN LA PRESCRIPCION MEDICA, PARA ASÍ PODER COMPROBAR Y ASEGURAR QUE EL CÁLCULO DE LA DOSIS, ESTÉ EN EL RANGO DE DOSIFICACIÓN CORRECTO EN CADA MOMENTO.**
- .

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Málaga

CONCLUSIONES



Oficina de Farmacia

- **EL FARMACÉUTICO ELABORADOR DEBE RECABAR TODA LA INFORMACIÓN POSIBLE ACERCA DEL PACIENTE Y SU TRATAMIENTO , DOCUMENTAR CUIDADOSAMENTE LOS PRODUCTOS UTILIZADOS, LOS PASOS Y CÁLCULOS REALIZADOS EN LA ELABORACION Y TRABAJAR CONJUNTAMENTE CON EL RESTO DEL PERSONAL SANITARIO, PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS QUE VAN SURGIENDO.**

Paciente

- **DEBERA TOMAR LOS MEDICAMENTOS SIGUIENDO ESTRICTAMENTE LAS INDICACIONES DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS. UNA DEFICIENTE ADHESIÓN AL TRATAMIENTO PUEDE PROVOCAR CONSECUENCIAS INDESEABLES PARA EL PACIENTE POR LO QUE CUALQUIER DUDA DEBERA SER CONSULTADA CON EL FARMACEUTICO.**

EL VERDADERO ÉXITO SURGE DE LAS CENIZAS DE NUESTROS ERRORES

email:
laboratorio.galenica@Icofma.es

MUCHAS GRACIAS

Estabilidad microbiológica de fórmulas magistrales pediátricas.

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

UDI de Tecnología Farmacéutica,

Instituto Universitario de Enfermedades Tropicales y Salud Pública de Canarias,

Universidad de La Laguna

Ana Santoveña Estévez

VIII Symposium Rafael Álvarez Colunga
Formulación pediátrica – Unificación de criterios
Sevilla, 22 de abril de 2016

ELABORACIÓN DE DISOLUCIÓN DE FLECAINIDA 20 mg/ml

Fórmula.

Acetato de flecainida.……2 g
Agua purificada.……50 ml
Jarabe simple c.s.p...……100 ml

Dw (g)						
	F3		F3-H		F3-CP	
	0 days		30 days		60 days	
1	5.84		5.85		5.81	
2	5.84		5.83		5.82	
3	5.83		5.85		5.84	
4	5.87		5.84		5.84	
5	5.84		5.83		5.81	
6	5.85		5.81		5.84	
7	5.87		5.89		5.85	
8	5.84		5.86		5.84	
9	5.83		5.84		5.81	
10	5.86		5.83		5.82	
11	5.81		5.83		5.81	
12	5.84		5.85		5.83	
13	5.85		5.84		5.85	
14	5.83		5.85		5.83	
15	5.85		5.85		5.81	
16	5.87		5.85		5.83	
17	5.85		5.87		5.82	
18	5.88		5.86		5.83	
19	5.82		5.87		5.83	
20	5.86		5.84		5.82	
A	5.85		5.85		5.81	
	LL	UL	LL	UL	LL	UL
10%	5.26	6.43	5.26	6.43	5.24	6.04
20%	4.67	7.02	4.68	7.02	4.66	6.99

Resultados ensayo de uniformidad de masa

DV (%)						
	F3		F3-H		F3-CP	
	0 days		30 days		60 days	
1	111		101		103	
2	115		108		104	
3	106		93.2		99.7	
4	109		98.6		103	
5	113		99.1		103	
6	120		99.9		104	
7	108		106		101	
8	107		103		99.1	
9	111		101		98.1	
10	107		97.7		99.3	
11	100		103		101	
12	107		101		102	
13	110		116		106	
14	109		102		98.5	
15	119		102		100	
16	121		103		103	
17	108		98.5		102	
18	112		99.3		104	
19	111		101		98.4	
20	113		97.0		101	
A	111		102		101	
	LL	UL	LL	UL	LL	UL
10%	99.8	122	91.3	112	91.3	112
20%	88.7	133	81.2	122	81.2	122
15%	94.4	128	86.7	117	85.9	116
25%	83.3	139	76.5	128	75.8	126

Resultados ensayo de uniformidad de contenido

Real Farmacopea Española en Internet

07/2010, 20612

2.6.12. CONTROL MICROBIOLÓGICO DE PRODUCTOS NO ESTÉRILES: ENSAYOS DE RECUENTO MICROBIANO (1)

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

1. INTRODUCCIÓN

Los ensayos descritos a continuación permiten el recuento de las bacterias mesófilas y de los hongos y levaduras que pueden crecer en condiciones aerobias.

Estos ensayos están concebidos en primer lugar para determinar si una sustancia o preparación satisface una especificación establecida de calidad microbiológica. Cuando se aplican para dichos fines, deben seguirse las instrucciones dadas a continuación, incluyendo el número de muestras a tomar, y la interpretación los resultados como se indica.

Los métodos no son aplicables a productos que contienen microorganismos viables como ingredientes activos.

Pueden usarse procedimientos microbiológicos alternativos, incluyendo métodos automatizados, siempre que haya sido demostrada su equivalencia con el método de la Farmacopea.

4. ENSAYO DE FERTILIDAD, IDONEIDAD DEL MÉTODO DE RECUENTO Y CONTROLES NEGATIVOS

4-2. PREPARACIÓN DE LAS CEPAS DE REFERENCIA

Utilizar suspensiones estables normalizadas de las cepas de referencia o prepararlas como se indica a continuación. Se aplican técnicas de mantenimiento de cultivo de lote de siembra (sistemas de lote de siembra) de modo que los microorganismos viables utilizados para la inoculación no hayan experimentado más de 5 pases a partir del lote de siembra primario original. Cultivar por separado cada una de las cepas bacterianas y fúngicas de referencia como se describe en la Tabla 2.6.12.-1.

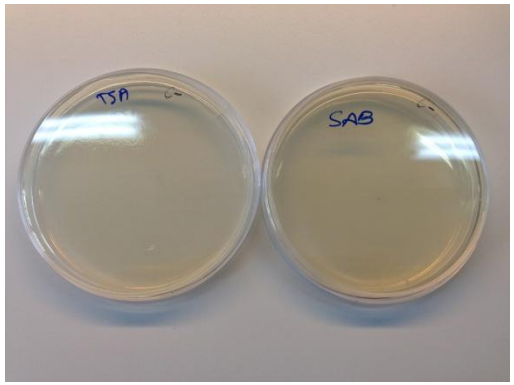
Utilizar disolución de peptona-cloruro de sodio tamponada a pH 7,0 o disolución tampón de fosfato a pH 7,2 para preparar las suspensiones a examinar; para poner en suspensión las esporas de *A. brasiliensis* se puede añadir al tampón el 0,05 por ciento de polisorbato 80. Utilizar las suspensiones antes de que transcurran 2 h o 24 h si están conservadas a 2-8 °C. Como alternativa a la preparación y posterior dilución de una suspensión reciente de células vegetativas de *A. brasiliensis* o *B. subtilis*, se prepara una suspensión estable de esporas y a continuación se usa para la inoculación un volumen apropiado de la suspensión de esporas. La suspensión estable de esporas puede mantenerse a 2-8 °C durante un periodo de tiempo validado.

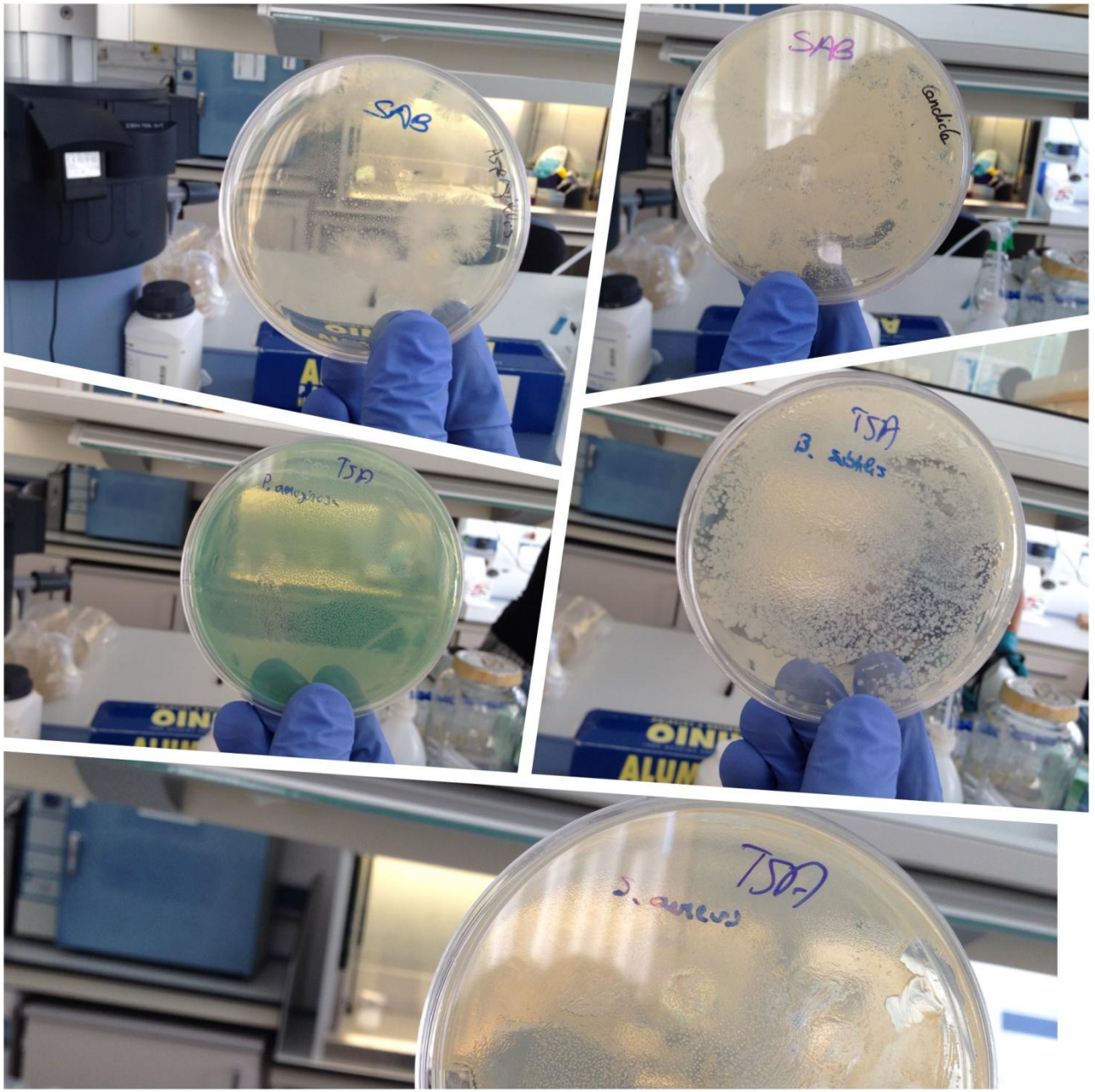
4-3. CONTROL NEGATIVO

Para verificar las condiciones de trabajo, se prepara un control negativo utilizando el diluyente elegido en lugar de la preparación a examinar. No se debe observar ningún crecimiento de microorganismos. Se prepara también un control negativo cuando los productos se examinan como se describe en el apartado 5. Un resultado no conforme en el control negativo, requiere una investigación.

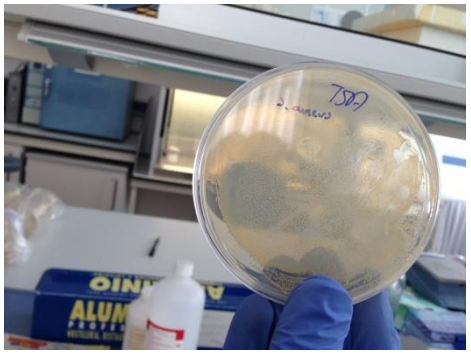
For Ø15 and Ø18 mm tubes
min. volume 2 ml
On
DEN-1B
McFarland Densitometer
MF-Units
biosan

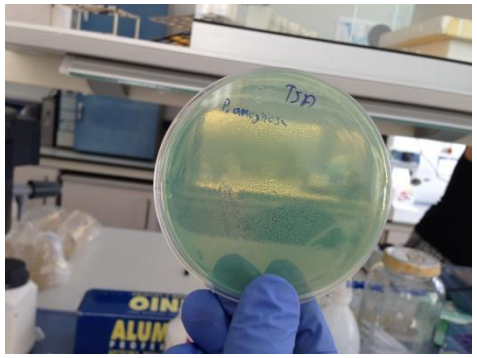
Guantes

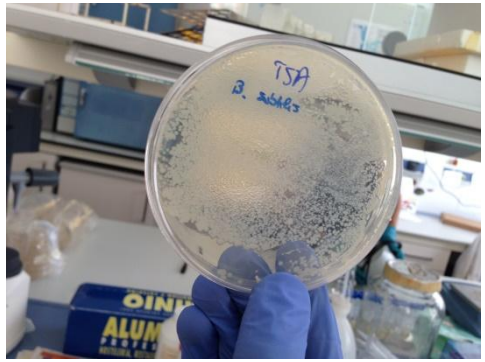

TSA
SAB


SAB
SAB
Candida
TSA
P. aeruginosa
TSA
B. subtilis
TSA
S. aureus

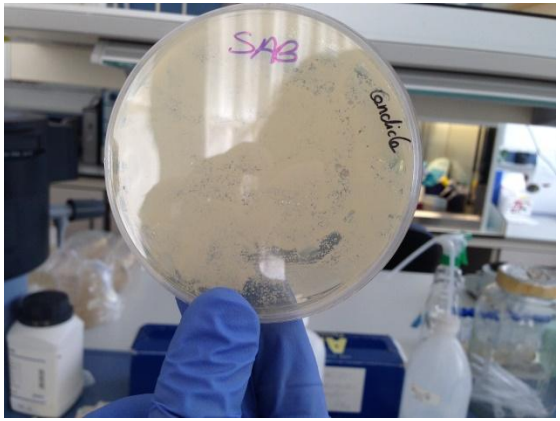
Microorganismo	Preparación de la cepa de ensayo
Staphylococcus aureus por ejemplo: ATCC 6538 NCIMB 9518 CIP 4.83 NBRC 13276	Agar-agar con hidrolizado de caseína y de soja o caldo con hidrolizado de caseína y de soja 30-35 °C 18-24 h
Pseudomonas aeruginosa por ejemplo: ATCC 9027 NCIMB 8626 CIP 82.118 NBRC 13275	Agar-agar con hidrolizado de caseína y de soja o caldo con hidrolizado de caseína y de soja 30-35 °C 18-24 h
Bacillus subtilis por ejemplo: ATCC 6633 NCIMB 8054 CIP 52.62 NBRC 3134	Agar-agar con hidrolizado de caseína y de soja o caldo con hidrolizado de caseína y de soja 30-35 °C 18-24 h

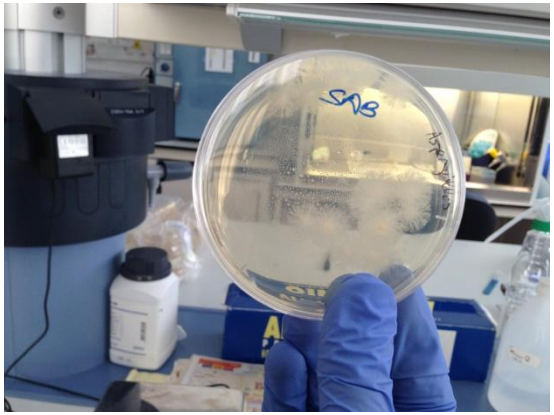






Microorganismo	Preparación de la cepa de ensayo
Candida albicans por ejemplo: ATCC 10231 NCPF 3179 IP 48.72 NBRC 1594	Agar-agar de Sabouraud con dextrosa o caldo de Sabouraud con dextrosa d 20-25 °C 2-3 días
Aspergillus brasiliensis por ejemplo: ATCC 16404 IMI 149007 IP 1431.83 NBRC 9455	Agar-agar Sabouraud-dextrosa o agar-agar con patata-dextrosa 20-25 °C 5-7 días, o hasta una buena esporulación





4-4. ENSAYO DE FERTILIDAD DE LOS MEDIOS

Analizar cada lote de medio, ya sea adquirido listo para su uso o preparado a partir de un medio deshidratado o a partir de los ingredientes descritos.

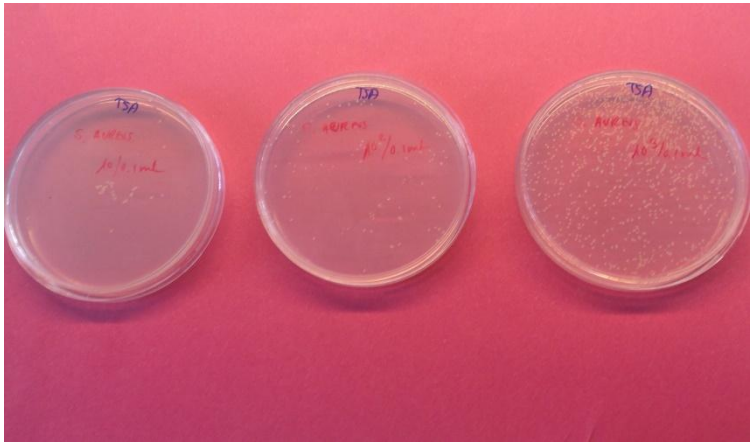
Sembrar las porciones/placas de caldo con hidrolizado de caseína y de soja y agar-agar con hidrolizado de caseína y de soja con un pequeño número (como máximo 100 UFC) de los microorganismos indicados en la Tabla 2.6.12.-1., utilizando una porción/placa de medio distinta para cada uno. Sembrar las placas de agar-agar de Sabouraud con dextrosa, con una pequeña cantidad (como máximo 100 UFC) de los microorganismos indicados en la Tabla 2.6.12.-1., utilizando una placa de medio distinta para cada uno. Incubar en las condiciones descritas en la Tabla 2.6.12.-1.

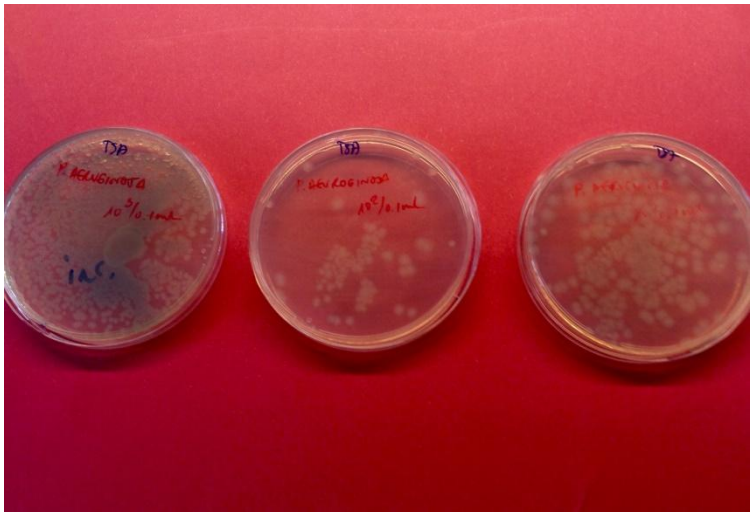
Para los medios sólidos, el crecimiento obtenido no debe diferir en un factor superior a 2 del valor

calculado para un inóculo normalizado. Para un inóculo recientemente preparado, se observa un crecimiento de los microorganismos comparable al obtenido con un lote de medio previamente controlado y aprobado. Los medios líquidos son adecuados si se observa un crecimiento claramente visible de los microorganismos comparable al obtenido con un lote de medio previamente controlado y aprobado.

Ensayo de fertilidad

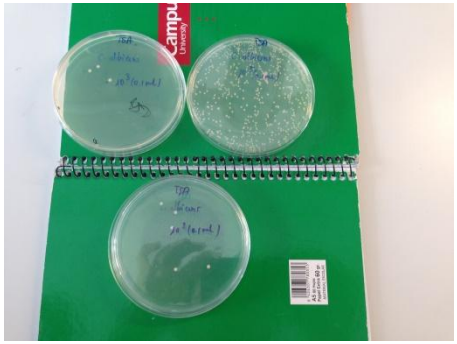
Microorganismo	Recuento de microorganismos aerobios totales	Recuento de levaduras y mohos totales
Staphylococcus aureus por ejemplo: ATCC 6538 NCIMB 9518 CIP 4.83 NBRC 13276	Agar-agar con hidrolizado de caseína y de soja y caldo con hidrolizado de caseína y de soja ≤ 100 UFC 30-35 °C ≤ 3 días	-
Pseudomonas aeruginosa por ejemplo: ATCC 9027 NCIMB 8626 CIP 82.118 NBRC 13275	Agar-agar con hidrolizado de caseína y de soja y caldo con hidrolizado de caseína y de soja ≤ 100 UFC 30-35 °C ≤ 3 días	-
Bacillus subtilis por ejemplo: ATCC 6633 NCIMB 8054 CIP 52.62 NBRC 3134	Agar-agar con hidrolizado de caseína y de soja y caldo con hidrolizado de caseína y de soja ≤ 100 UFC 30-35 °C ≤ 3 días	-

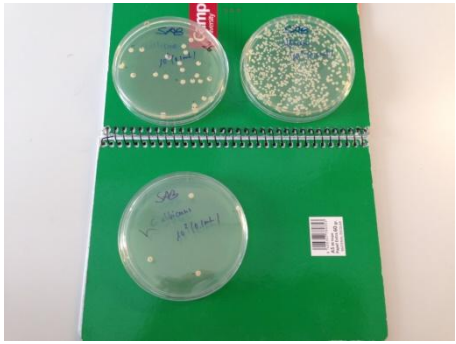


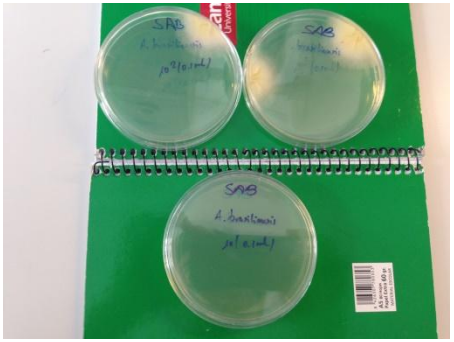


Ensayo de fertilidad

Microorganismo	Recuento de microorganismos aerobios totales	Recuento de levaduras y mohos totales
Candida albicans por ejemplo: ATCC 10231 NCPF 3179 IP 48.72 NBRC 1594	Agar-agar con hidrolizado de caseína y de soja ≤ 100 UFC 30-35 °C ≤ 5 días	Agar-agar de Sabouraud con dextrosa d ≤ 100 UFC 20-25 °C ≤ 5 días
Aspergillus brasiliensis por ejemplo: ATCC 16404 IMI 149007 IP 1431.83 NBRC 9455	Agar-agar con hidrolizado de caseína y de soja ≤ 100 UFC 30-35 °C ≤ 5 días	Agar-agar de Sabouraud con dextrosa ≤ 100 UFC 20-25 °C ≤ 5 días







Ensayo de fertilidad de los medios			
TSA	**UFC**		**Dilución**
S. aureus	**10^2**	95	$1/10^5$
P. aeruginosa	**10^1**	90	$1/10^6$
B. subtilis	**10^2**	32	$1/10^5$
TSA / SAB			
C. albicans	**10^3**	4	$1/10^4$
	10^3	26	$1/10^4$
A. brasiliensis	**10^3**	2	$1/10^4$
	10^3	2	$1/10^4$

4-5. IDONEIDAD DEL MÉTODO DE RECUENTO EN PRESENCIA DEL PRODUCTO

4-5-1. **Preparación de la muestra.** El método de preparación de la muestra depende de las características físicas del producto a examinar. Si no se puede demostrar que es satisfactorio ninguno de los procedimientos descritos a continuación, es necesario desarrollar un procedimiento alternativo.

Productos hidrosolubles. Disolver o diluir (generalmente se prepara una dilución 1 en 10) el producto a examinar en disolución tamponada de peptona-cloruro de sodio a pH 7,0, disolución tampón de fosfato a pH 7,2 o caldo con hidrolizado de caseína y de soja. Si es necesario, ajustar a pH 6-8. Si fuera necesario, se preparan diluciones adicionales con el mismo diluyente.

4-5-2. **Inoculación y dilución.** Añadir a la muestra preparada como se ha descrito antes (4-5-1) y a una preparación de control (que no contenga el producto a examinar) un volumen de la suspensión microbiana suficiente para obtener un inóculo de 100 UFC como máximo. El volumen de la suspensión del inóculo no debe ser superior al 1 por ciento del volumen del producto diluido.

Para demostrar que la recuperación microbiana a partir del producto es aceptable, debe realizarse el ensayo sobre la muestra preparada con el factor de dilución más bajo posible. Si esto no es posible debido a la actividad antimicrobiana o a la baja solubilidad, deben aplicarse otros protocolos apropiados. Si no puede evitarse de otro modo la inhibición del crecimiento por la muestra, se puede proceder a una neutralización, dilución o filtración, antes de la adición de la parte alícuota de la suspensión microbiana.

4-5-4. **Recuperación de microorganismos en presencia del producto.** Efectuar ensayos separados para cada uno de los microorganismos citados. Sólo se cuentan los microorganismos de la cepa de ensayo añadida.

4-5-4-2-2. Método de extensión en superficie

Para placas de Petri de 9 cm de diámetro, añadir a cada placa 15-20 mL de agar-agar con hidrolizado de caseína y de soja o de agar-agar de Sabouraud con dextrosa a una temperatura de aproximadamente 45 °C y dejar que solidifique. Si se usan placas de Petri más grandes, el volumen del agar-agar se aumenta proporcionalmente. Secar las placas, por ejemplo en una cabina de flujo laminar o en una incubadora. Para cada uno de los microorganismos citados en la Tabla 2.6.12.-1., se usan al menos 2 placas de Petri. Extender un volumen medido, no inferior a 0,1 mL de la muestra preparada como se ha descrito en 4-5-1 a 4-5-3 sobre la superficie del medio. Incubar y contar como se ha descrito en 4-5-4-2-1.

4-6. RESULTADOS E INTERPRETACIÓN

Cuando se verifica la idoneidad del método de filtración por membrana o del método de recuento en placa, debe obtenerse un recuento medio de cualquiera de los organismos de ensayo que no difiera en un factor superior a 2 del valor de la preparación de control definida en 4-5-2 en ausencia del producto. Cuando se verifica la idoneidad del método del NMP, el valor calculado a partir del inóculo debe estar entre los límites de confianza del 95 por ciento de los resultados obtenidos con la preparación de control.

Si los criterios anteriores no pueden ser cumplidos por uno o más de los microorganismos ensayados con cualquiera de los métodos descritos, se utilizan para examinar el producto el método y las condiciones de ensayo que permitan aproximarse más a dichos criterios.

Microorganismo	Idoneidad del método de recuento en presencia del producto	
	Recuento de microorganismos aerobios totales	Recuento de levaduras y mohos totales
Staphylococcus aureus por ejemplo: ATCC 6538 NCIMB 9518 CIP 4.83 NBRC 13276	Agar-agar con hidrolizado de caseína y de soja /NMP: caldo con hidrolizado de caseína y de soja ≤ 100 UFC 30-35 °C ≤ 3 días	-
Pseudomonas aeruginosa por ejemplo: ATCC 9027 NCIMB 8626 CIP 82.118 NBRC 13275	Agar-agar con hidrolizado de caseína y de soja /NMP: caldo con hidrolizado de caseína y de soja ≤ 100 UFC 30-35 °C ≤ 3 días	-
Bacillus subtilis por ejemplo: ATCC 6633 NCIMB 8054 CIP 52.62 NBRC 3134	Agar-agar con hidrolizado de caseína y de soja /NMP: caldo con hidrolizado de caseína y de soja ≤ 100 UFC 30-35 °C ≤ 3 días	-

Microorganismo	Idoneidad del método de recuento en presencia del producto	
	Recuento de microorganismos aerobios totales	Recuento de levaduras y mohos totales
Candida albicans por ejemplo: ATCC 10231 NCPF 3179 IP 48.72 NBRC 1594	Agar-agar con hidrolizado de caseína y de soja ≤ 100 UFC 30-35 °C ≤ 5 días NMP: no aplicable	Agar-agar de Sabouraud con dextrosa d ≤ 100 UFC 20-25 °C ≤ 5 días
Aspergillus brasiliensis por ejemplo: ATCC 16404 IMI 149007 IP 1431.83 NBRC 9455	Agar-agar con hidrolizado de caseína y de soja ≤ 100 UFC 30-35 °C ≤ 5 días NMP: no aplicable	Agar-agar de Sabouraud con dextrosa ≤ 100 UFC 20-25 °C ≤ 5 días

Idoneidad del método de recuento en presencia del producto				
		Dilución	UFC	
TSA			TSA	SAB
S. aureus	Control	$1/10^5$	9	-
	Control + producto		5,5±6,4	-
P. aeruginosa	Control	$1/10^6$	4	-
	Control + producto		0,5±0,5	-
B. subtilis	Control	$1/10^5$	2	-
	Control + producto		0,5±0,5	-
C. albicans	Control	$1/10^4$	6	2
	Control + producto		2,0±2,0	1,0±1,0
A. brasiliensis	Control	$1/10^2$	41	60
	Control + producto		38,5±2,1	36,5±13,4

5. CONTROL DE LOS PRODUCTOS

5-1. CANTIDAD UTILIZADA PARA EL ENSAYO

Salvo indicación contraria, utilizar 10 g o 10 mL del producto a examinar tomados con las precauciones mencionadas antes. Para los líquidos o sólidos en forma de aerosol, realizar la toma de muestras en 10 envases. Para parches transdérmicos, realizar la toma de muestras en 10 parches

En el caso de productos utilizados como sustancias activas en los que la cantidad de muestra es limitada o el tamaño del lote es extremadamente pequeño (esto es, inferior a 1000 mL o 1000 g), la cantidad a analizar será el 1 por ciento del lote, a menos que se haya prescrito o justificado y autorizado una cantidad menor.

5-2. EXAMEN DEL PRODUCTO

5-2-2. **Métodos de recuento en placa**

5-2-2-2. Método de extensión en superficie

Preparar la muestra utilizando un método que haya demostrado ser idóneo como se ha descrito en el apartado 4. Preparar al menos 2 placas de Petri para cada medio y para cada nivel de dilución. Para la incubación y el cálculo del número de UFC proceder como se ha descrito para el método de vertido en placa.

5-3. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

El recuento de microorganismos aerobios totales (RMAT) se considera igual al número de UFC encontrado utilizando agar-agar con hidrolizado de caseína y de soja; si en este medio se detectan colonias de hongos, se contabilizan como parte del RMAT. El recuento de levaduras/mohos combinados totales (RLMT) se considera igual al número de UFC encontrado utilizando agar-agar de Sabouraud con dextrosa; si en este medio se detectan colonias de bacterias, se contabilizan como parte del RLMT. Si se espera que el RLMT sobrepase el criterio de aceptación debido al crecimiento bacteriano, puede usarse agar-agar de Sabouraud con dextrosa que contenga antibióticos. Si el recuento se efectúa por el método del NMP, el valor calculado es el RMAT.

Cuando se prescribe un criterio de aceptación en materia de calidad microbiológica, se interpreta como sigue:

—10^1 UFC: recuento máximo aceptable = 20;

—10^2 UFC: recuento máximo aceptable = 200;

—10^3 UFC: recuento máximo aceptable = 2000, y así sucesivamente.

Las disoluciones y medios recomendados se describen en el capítulo general *2.6.13*.

GOBIERNO DE ESPAÑA
agencia española de medicamentos y productos sanitarios
BOE.es Real Farmacopea Española en Internet

5.1.4. CALIDAD MICROBIOLÓGICA DE LAS PREPARACIONES FARMACÉUTICAS Y DE LAS SUSTANCIAS PARA USO FARMACÉUTICO NO ESTÉRILES [(1)]

El control microbiológico de los productos no estériles se lleva a cabo según los métodos descritos en los capítulos generales *2.6.12* y *2.6.13*. En las Tablas 5.1.4.-1. y 5.1.4.-2. se presentan los criterios de aceptación aplicables a los productos farmacéuticos no estériles en función de los resultados del recuento de microorganismos aerobios totales (RMAT) y del recuento de levaduras y mohos totales (RLMT). Los criterios de aceptación se basan en resultados individuales o en la media de varios recuentos cuando se analizan muestras repetidas (por ejemplo, por métodos de recuento en placa).

Cuando se especifica un criterio de aceptación en materia de calidad microbiológica, se interpreta como sigue:

—10^1 UFC: número máximo aceptable = 20;

—10^2 UFC: número máximo aceptable = 200;

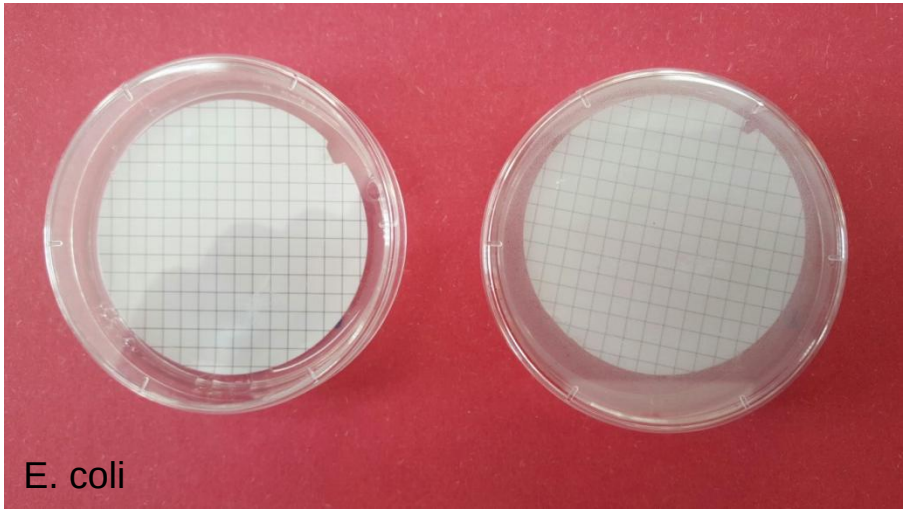
—10^3 UFC: número máximo aceptable = 2000, y así sucesivamente.

La Tabla 5.1.4.-1 incluye una lista de microorganismos específicos para los cuales se han definido criterios de aceptación. Esta lista no es necesariamente exhaustiva y para una preparación dada puede ser necesario analizar otros microorganismos según las características de los materiales de partida y del proceso de fabricación.

Tabla 5.1.4.-1. – *Criterios de aceptación de la calidad microbiológica de las formas farmacéuticas no estériles*

Vía de administración	**RMAT** (UFC/g o UFC/mL)	**RLMT** (UFC/g o UFC/mL)	**Microorganismos especificados**
Vía oral, preparaciones acuosas	10^2	10^1	Ausencia de *Escherichia coli* (en 1 g o 1 mL)

Control del producto			
	UFC/ml		
	0 días	**30 días**	**60 días**
TSA	15±5	25±25	5±5
SAB	0	0	0



5.1.3. EFICACIA DE LA CONSERVACIÓN ANTIMICROBIANA

Si una preparación farmacéutica no tiene por sí misma actividad antimicrobiana adecuada, pueden añadirse conservantes antimicrobianos, en particular a las preparaciones acuosas, para evitar la proliferación o limitar la contaminación microbiana que, en condiciones normales de conservación y uso, especialmente en envases multidosis, podría producirse en un producto con el consiguiente riesgo de infección para el paciente y deterioro de la preparación. Los conservantes antimicrobianos no deben utilizarse como sustitutos de las buenas prácticas de fabricación.

ENSAYO DE EFICACIA DE LA CONSERVACIÓN ANTIMICROBIANA

El ensayo consiste en la contaminación deliberada de la preparación, siempre que sea posible en su envase final, con un inóculo prescrito de microorganismos adecuados, la conservación de la preparación inoculada a una temperatura prescrita, la retirada de muestras del envase a intervalos de tiempo especificados y el recuento de los organismos en las muestras tomadas.

Las propiedades conservantes de la preparación son adecuadas si, en las condiciones de ensayo, se produce un descenso significativo o, según el caso, no se produce un aumento del número de microorganismos en la preparación sembrada después de los tiempos y a las temperaturas prescritas. Los criterios de aceptación, en función de la disminución del número de microorganismos con el tiempo, varían para los diferentes tipos de preparaciones de acuerdo con el grado de protección que se desee (véanse las Tablas 5.1.3.-1/2/3).

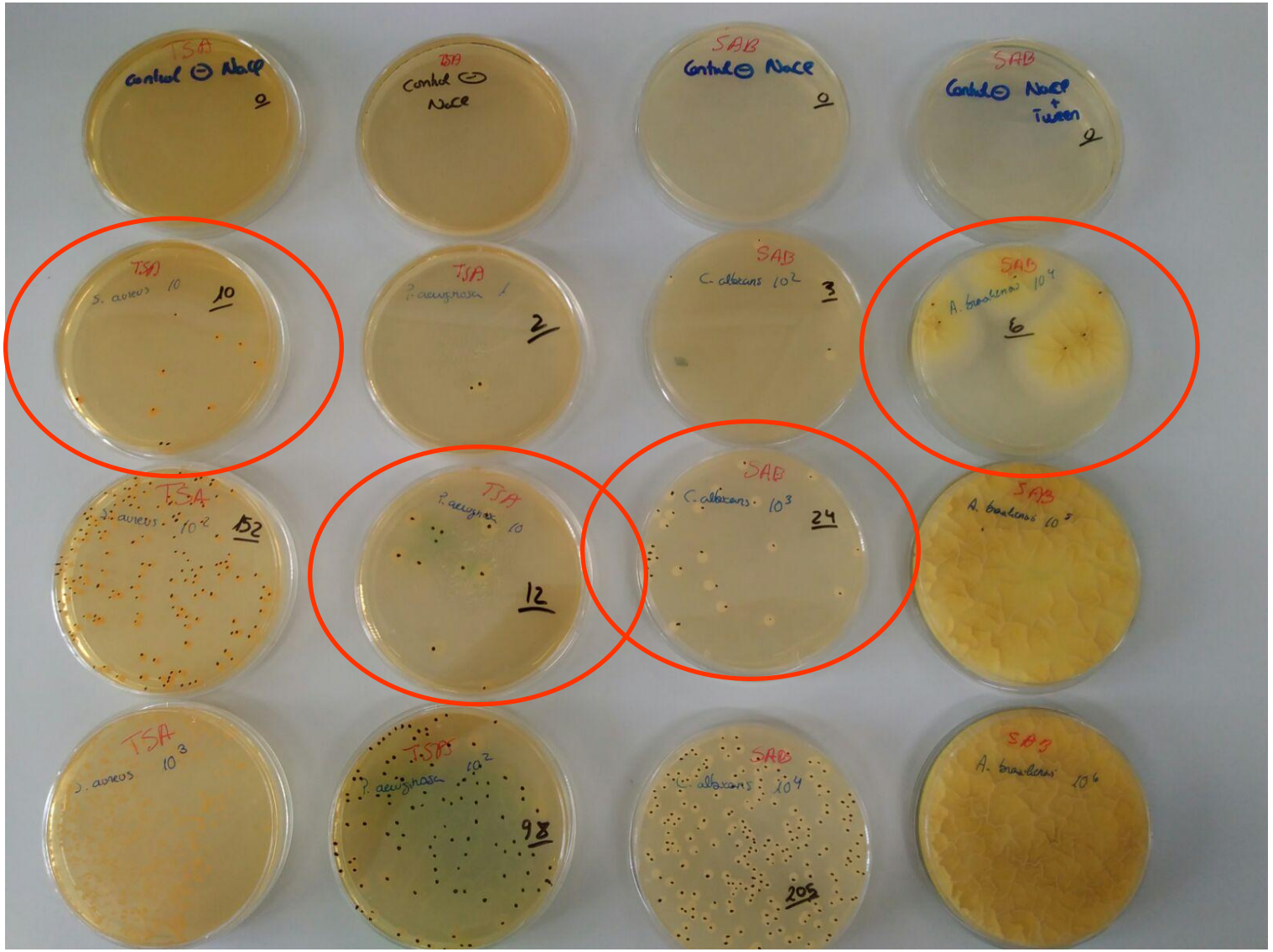
Preparación del inóculo

Antes del ensayo, sembrar la superficie de agar-agar con hidrolizado de caseína y de soja (*2.6.12*) en el caso de bacterias o agar-agar glucosado de Sabouraud sin adición de antibióticos (*2.6.12*) en el caso de hongos, con el cultivo madre recientemente obtenido de cada uno de los microorganismos especificados. Incubar los cultivos bacterianos a 30-35 °C durante 18-24 h, el cultivo de *C. albicans* a 20-25 °C durante 48 h y el cultivo de *A. brasiliensis* a 20-25 °C durante 1 semana o hasta lograr una buena esporulación. Puede ser necesaria la realización de subcultivos después de la reaparición de los microorganismos y antes de que alcancen su estado óptimo, si bien se recomienda limitar al mínimo dichos subcultivos.

Para recolectar los cultivos bacterianos y de *C. albicans*, utilizar un líquido de suspensión estéril, que contenga 9 g/L de *cloruro de sodio R*, para la dispersión y transferencia del cultivo superficial a un recipiente adecuado. Añadir suficiente líquido de suspensión para reducir el recuento microbiano hasta aproximadamente 10^8 microorganismos por mililitro. Para recolectar el cultivo de *A. brasiliensis*, utilizar un líquido de suspensión estéril, que contenga 9 g/L de *cloruro de sodio R* y 0,5 g/L de *polisorbato 80 R*, y ajustar el recuento de esporas hasta aproximadamente 10^8 por mililitro añadiendo la misma disolución.

Retirar inmediatamente una muestra adecuada de cada suspensión y determinar el número de unidades formadoras de colonias por mililitro en cada suspensión mediante recuento en placa o filtración por membrana (*2.6.12*). Este valor sirve para determinar el inóculo y los valores de referencia que usar en el ensayo. Las suspensiones deben utilizarse inmediatamente.

For Ø16 and Ø18 mm tubes
min. volume 2 ml
ULL
Universidad de La Laguna
REGISTRO DE INVENTARIO
On
DEN-1B
McFarland Densitometer
MF-Units
biosan
McFarland Standard Set
REF SD2350
LOT 252114
PRO-LAB DIAGNOSTICS


TSA
Control ⊖ NaCl
0
TSA
Control ⊖
NaCl
SAB
Control ⊖ NaCl
0
SAB
Control ⊖ NaCl + Tween
0
TSA
S. aureus 10
10
TSA
P. aeruginosa 1
2
SAB
C. albicans 10²
3
SAB
A. brasilensis 10⁴
6
TSA
S. aureus 10²
152
TSA
P. aeruginosa 10
12
SAB
C. albicans 10³
24
SAB
A. brasilensis 10⁵
TSA
S. aureus 10³
TSA
P. aeruginosa 10²
98
SAB
C. albicans 10⁴
205
SAB
A. brasilensis 10⁶

PROCEDIMIENTO

Para realizar el recuento de los microorganismos viables en los productos sembrados, utilizar el medio de agar-agar empleado para el cultivo inicial de los microorganismos correspondientes.

Sembrar una serie de envases del producto a examinar, cada uno con una suspensión de uno de los microorganismos de ensayo con el fin de obtener un inóculo de 10^5 a 10^6 microorganismos por mililitro o por gramo de la preparación. El volumen de la suspensión de inóculo no supera el 1 por ciento del volumen del producto. Mezclar perfectamente para garantizar una distribución homogénea.

Mantener el producto sembrado a 20–25 °C, protegido de la luz. Retirar una muestra adecuada de cada envase, normalmente 1 mL o 1 g, en el tiempo cero y a intervalos apropiados, según el tipo de producto, y determinar el número de microorganismos viables por recuento en placa o por filtración por membrana (*2.6.12*). Verificar que cualquier actividad antimicrobiana residual del producto es eliminada por dilución, filtración o por el uso de un inactivador específico. Cuando se aplican procedimientos de dilución, se debe tener en cuenta la reducción de la sensibilidad en la recuperación de pequeños números de microorganismos viables. Cuando se usa un inactivador específico, se confirma la capacidad del sistema para permitir el crecimiento de los microorganismos de ensayo por medio de controles apropiados.

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

Los criterios de evaluación de la actividad antimicrobiana se presentan en las Tablas 5.1.3.-1/2/3 en términos de reducción logarítmica del número de microorganismos viables frente al valor obtenido para el inóculo.

Tabla 5.1.3.-3. – *Preparaciones orales , preparaciones bucales y preparaciones rectales*

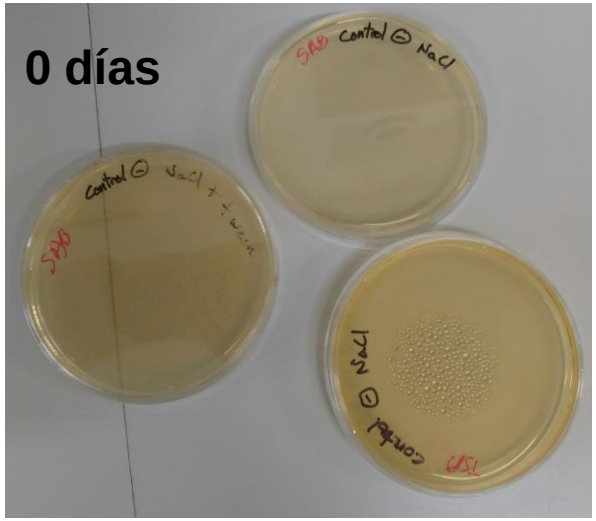
	Reducción logarítmica	
	14 d	**28 d**
Bacterias	3	NI
Hongos	1	NI

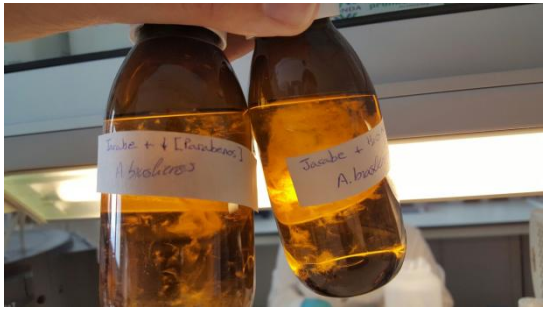
NI: sin aumento del número de microorganismos viables comparado con la lectura previa.

Estos criterios expresan la eficacia que se recomienda alcanzar.

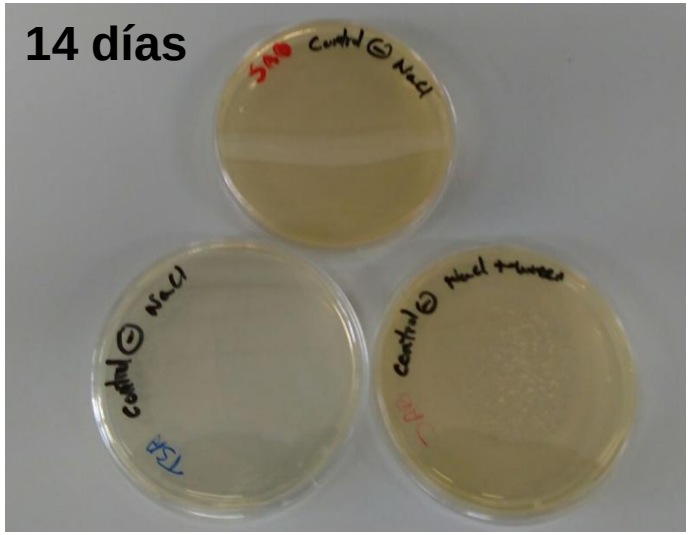
Producto a examinar	Componentes
I	Jarabe simple:Agua purificada 50:50 v/v
II	Jarabe simple:Agua conservante 50:50 v/v
III	Jarabe simple:Solución concentrada de hidroxibenzoatos en agua purificada 1% p/v 50:50 v/v
IV	Jarabe simple:Solución de hidroxibenzoatos (de metilo 0,015% p/v: de propilo 0,01% p/v) en agua purificada 50:50 v/v

0 días



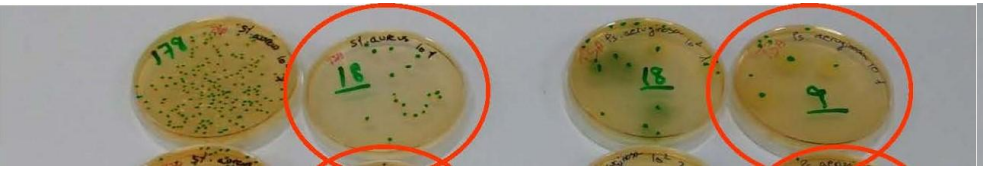


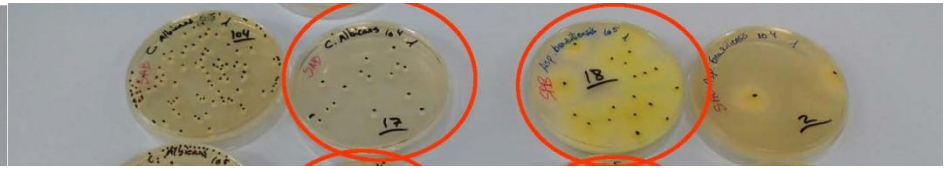
14 días

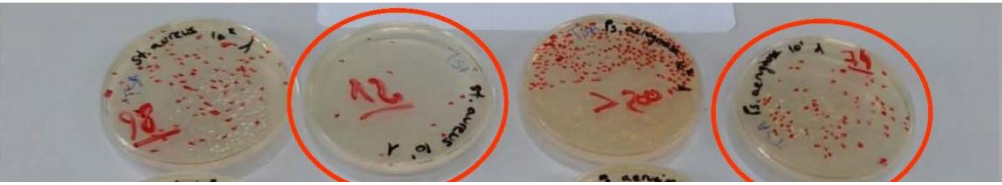


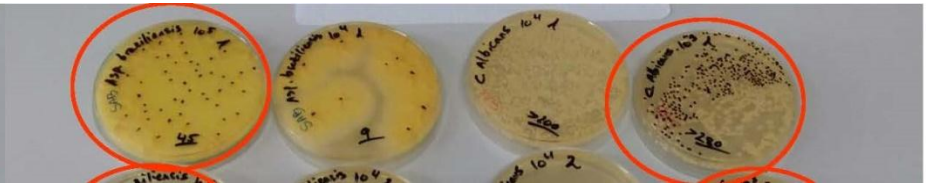
28 días

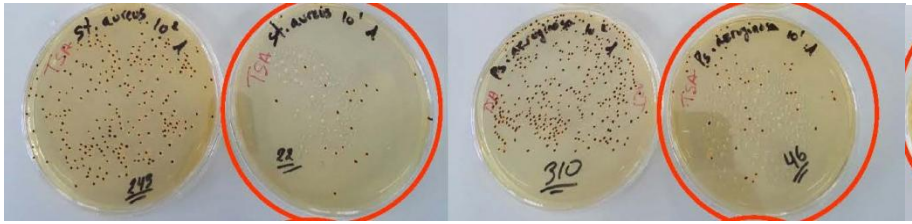
Producto I		Jarabe simple:Agua purificada 50:50 v/v							
Microorganismo		S. aureus		P aeruginosa		C. albicans		A. brasiliensis	
tiempo	Dilución	$1/10^5$	$1/10^6$	$1/10^5$	$1/10^6$	$1/10^3$	$1/10^4$	$1/10^2$	$1/10^3$
0 días	UFC/ml	1780	180	180	90	1040	170	180	20
14 días		980	120	>2000	740	>3000	>2000	450	90
28 días		2430	220	>3100	460	>2000	>2000	430	240



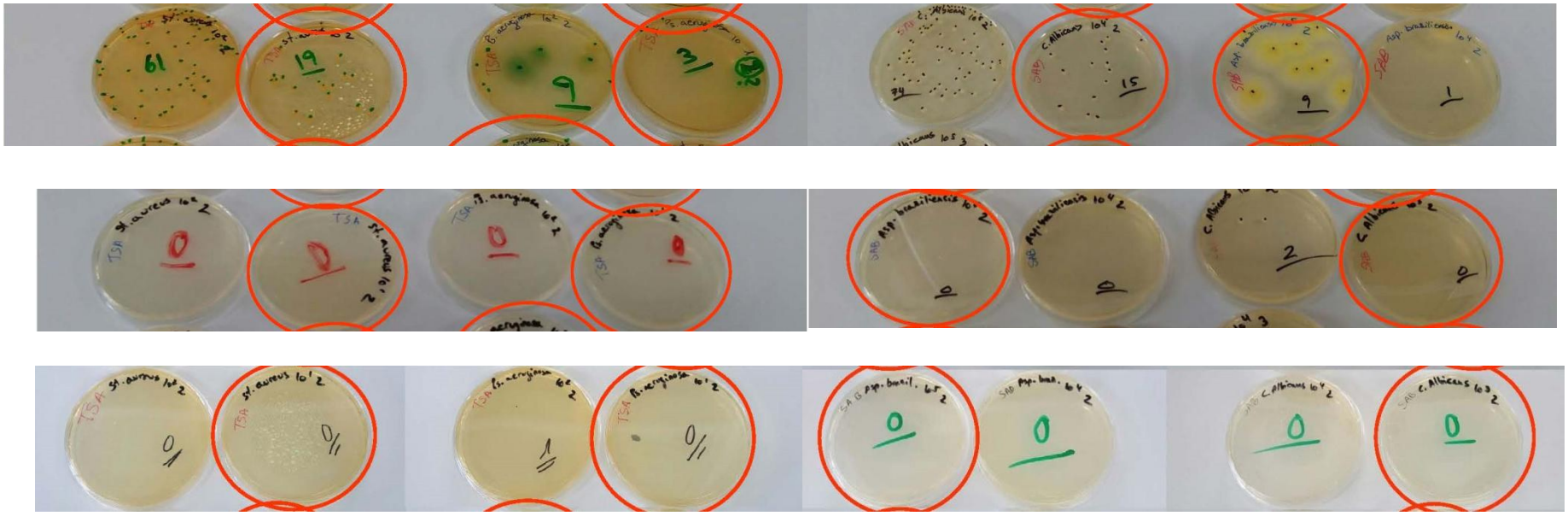




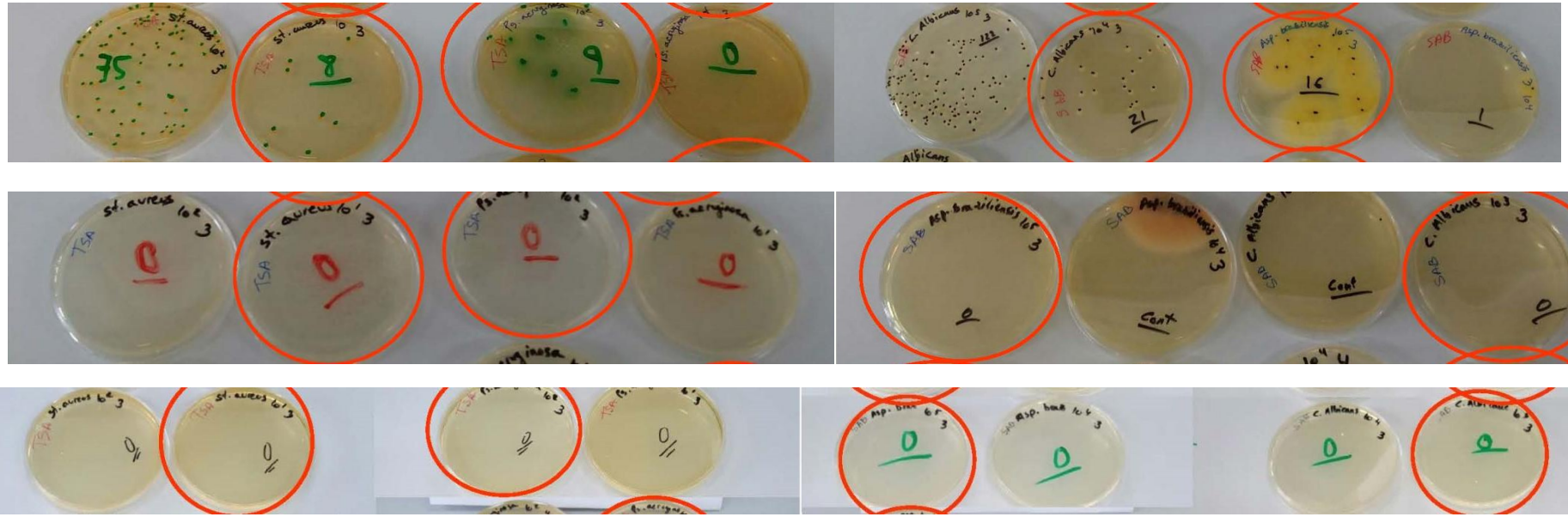




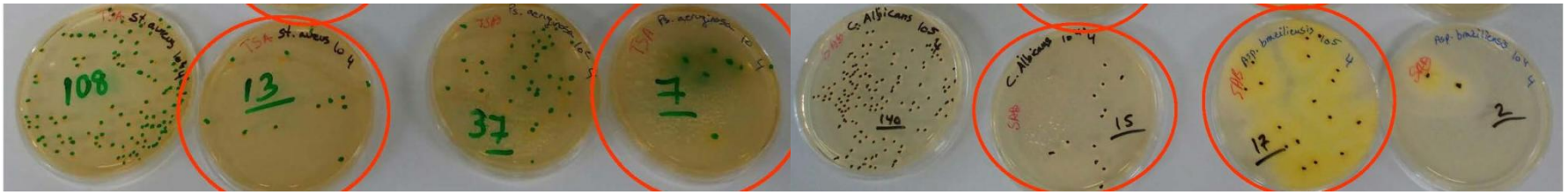
Producto II		Jarabe simple: Agua conservante 50:50 v/v							
Microorganismo		**S. aureus**		**P aeruginosa**		**C. albicans**		**A. brasiliensis**	
tiempo	**Dilución**	$1/10^5$	$1/10^6$	$1/10^5$	$1/10^6$	$1/10^3$	$1/10^4$	$1/10^2$	$1/10^3$
0 días	**UFC/ml**	610	190	90	30	740	150	90	10
14 días		0	0	0	0	0	0	0	0
28 días		0	0	0	0	0	0	0	0

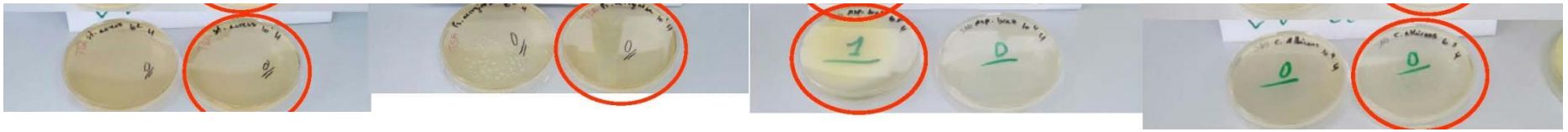


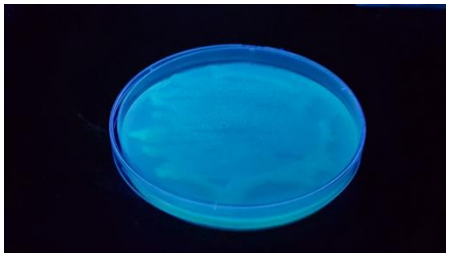
Producto III		Jarabe simple:Solución concentrada de hidroxibenzoatos en agua purificada 1% p/v 50:50 v/v							
Microorganismo		**S. aureus**		**P aeruginosa**		**C. albicans**		**A. brasiliensis**	
tiempo	**Dilución**	$1/10^5$	$1/10^6$	$1/10^5$	$1/10^6$	$1/10^3$	$1/10^4$	$1/10^2$	$1/10^3$
0 días	**UFC/ml**	750	80	90	0	1220	210	160	10
14 días		0	0	0	0	0	0	0	0
28 días		0	0	0	0	0	0	0	0



Producto IV		Jarabe simple:Solución de hidroxibenzoatos (de metilo 0,015% p/v: de propilo 0,01% p/v) en agua purificada 50:50 v/v							
Microorganismo		**S. aureus**		**P aeruginosa**		**C. albicans**		**A. brasiliensis**	
tiempo	**Dilución**	$1/10^5$	$1/10^6$	$1/10^5$	$1/10^6$	$1/10^3$	$1/10^4$	$1/10^2$	$1/10^3$
0 días	**UFC/ml**	1080	130	370	70	1400	150	170	20
14 días		0	0	0	0	0	0	10	0
28 días		0	0	0	0	0	0	10	0

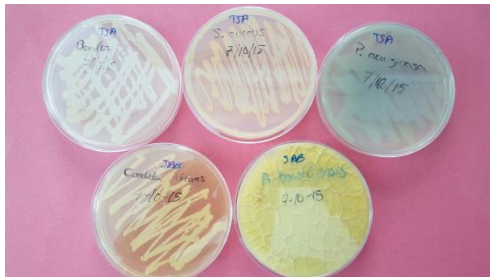






Conclusiones

1. La formulación de flecainida en jarabe simple:agua purificada 50:50 v/v, conservándola a 25ºC durante 60 días, posee la calidad microbiológica que la Real Farmacopea Española exige para las formas farmacéuticas no estériles (RMAT < 10^2 y RLMT < 10).
2. El producto I (jarabe simple:agua purificada 50:50 v/v) presentó crecimiento microbiano al ser inoculado con los microorganismos indicados. Los productos III (jarabe simple:solución concentrada de hidroxibenzoatos en agua purificada 1% p/v 50:50 v/v) y IV (jarabe simple:solución no concentrada de hidroxibenzoatos agua purificada 50:50 v/v) se comportan con igual eficacia como conservantes antimicrobianos que el producto II (jarabe simple:agua conservante 50:50 v/v). Por ello, la presencia de propilenglicol en la preparación de las soluciones de hidroxibenzoatos es prescindible para la formulación en pediatría.



Formulación Magistral en Infectología Pediátrica: Tuberculosis

Lola Falcón Neyra
Concha Álvarez del Vayo

Diagnóstico de infección y enfermedad

Carga de enfermedad
Formas graves

Tuberculosis infantil

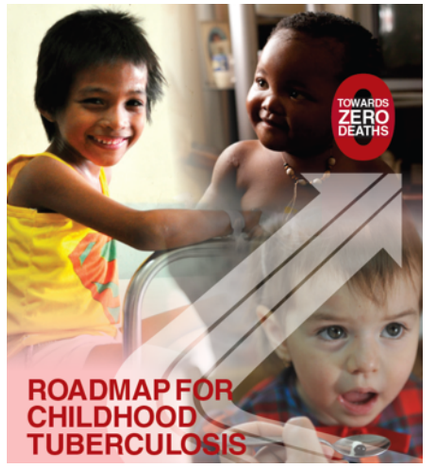
Toxicidad

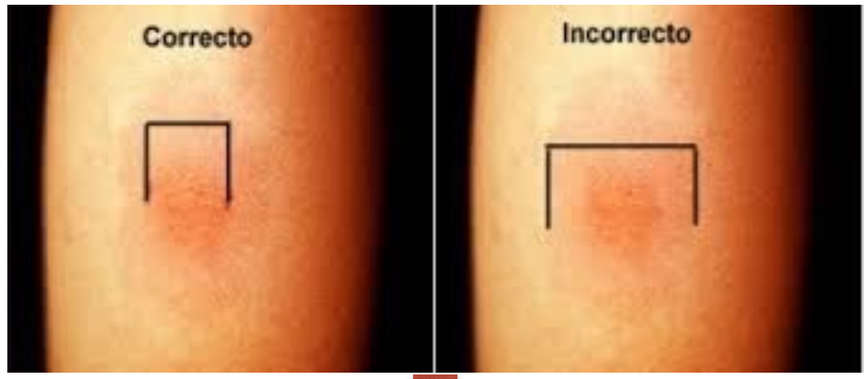
Cumplimentación terapéutica

Resistencias

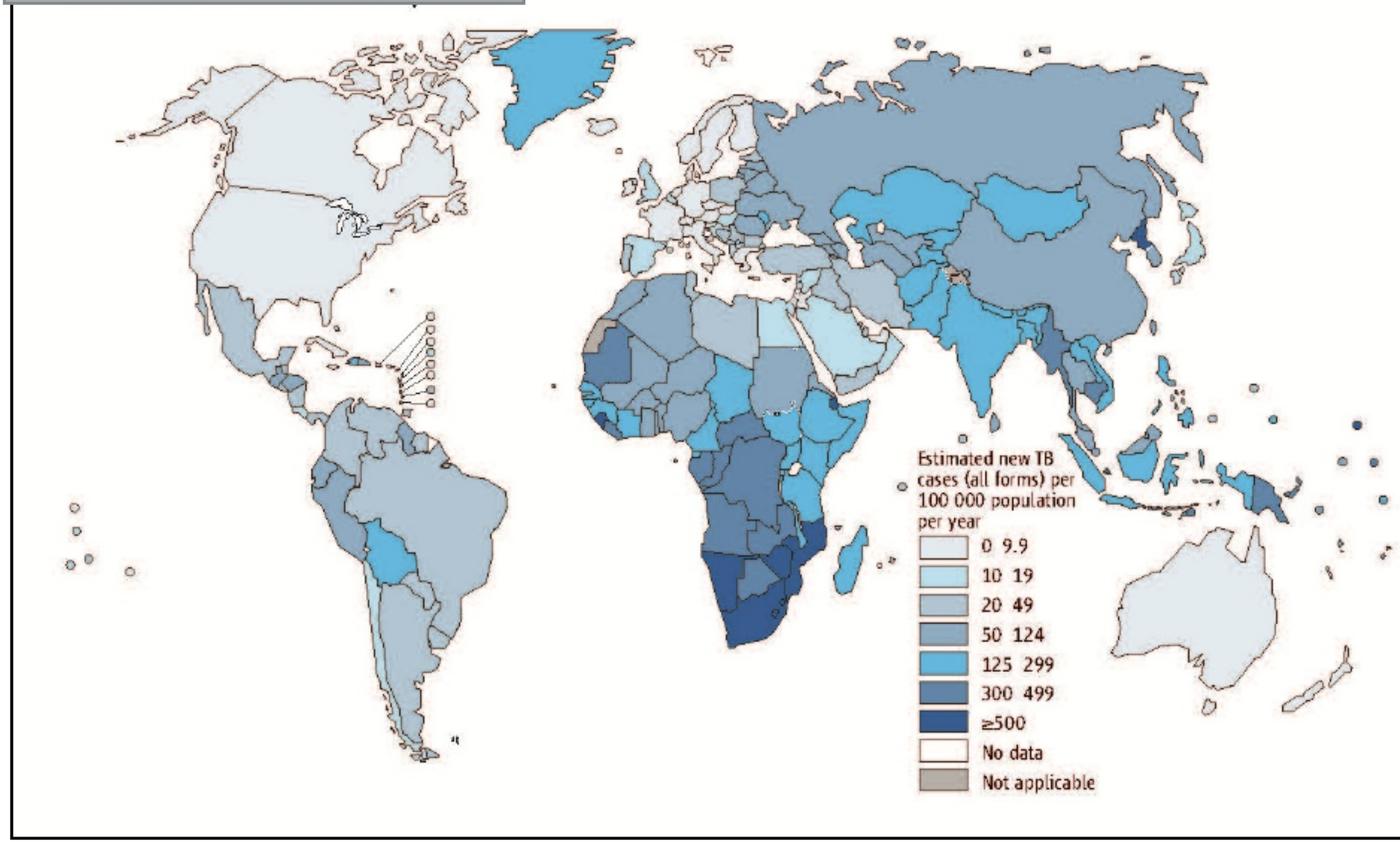
Epidemiología

Tuberculosis: Carga de enfermedad

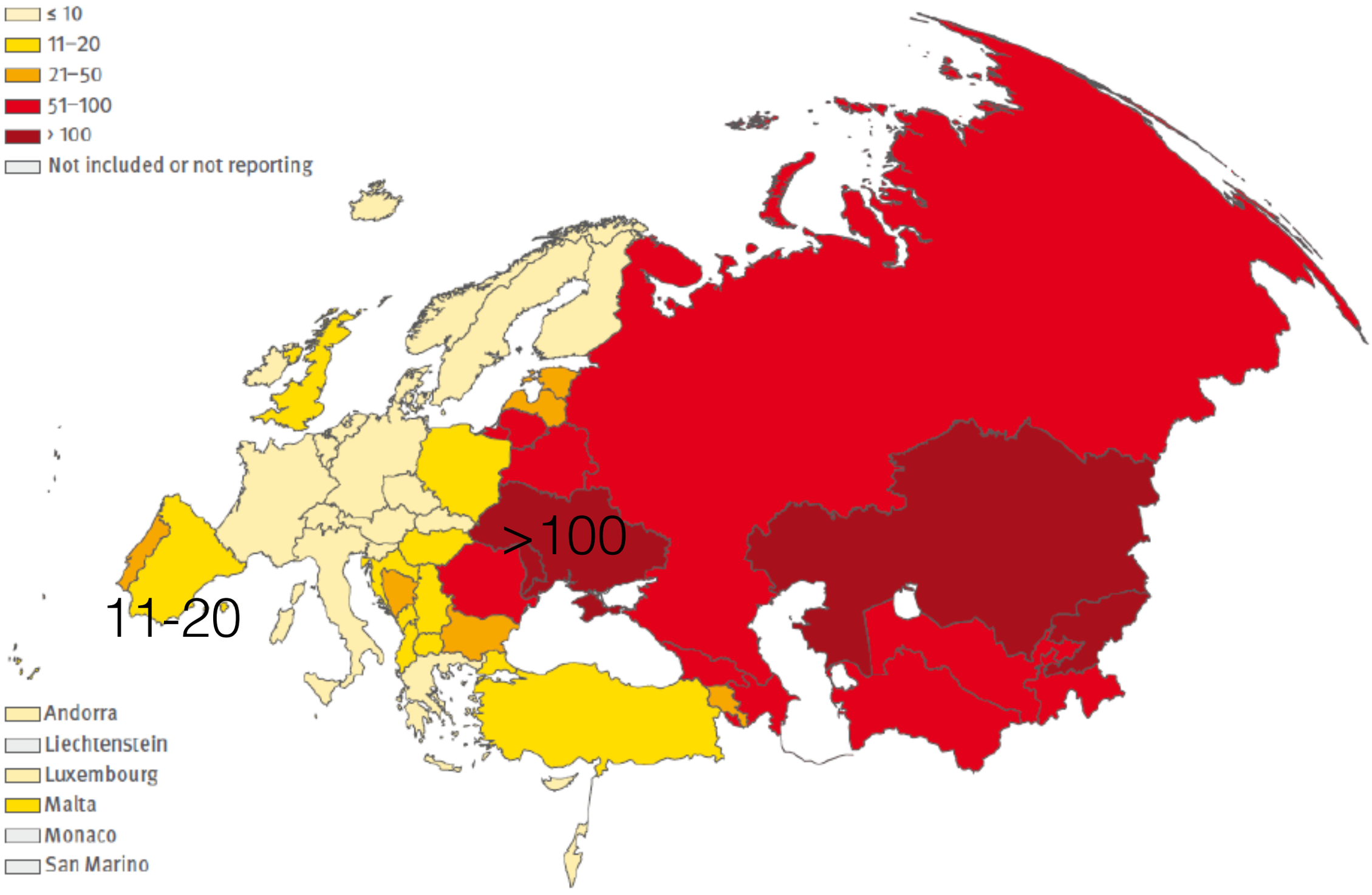




Epidemiología



Mapa 1. Tasas de notificación de tuberculosis en los países de la Región Europea de la OMS, 2013.



Fuente: ECDC/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe. Stockholm, ECDC 2015

Figura 4. Evolución de las tasas de tuberculosis en niños (<15 años) y adultos. España, 2007-2014.

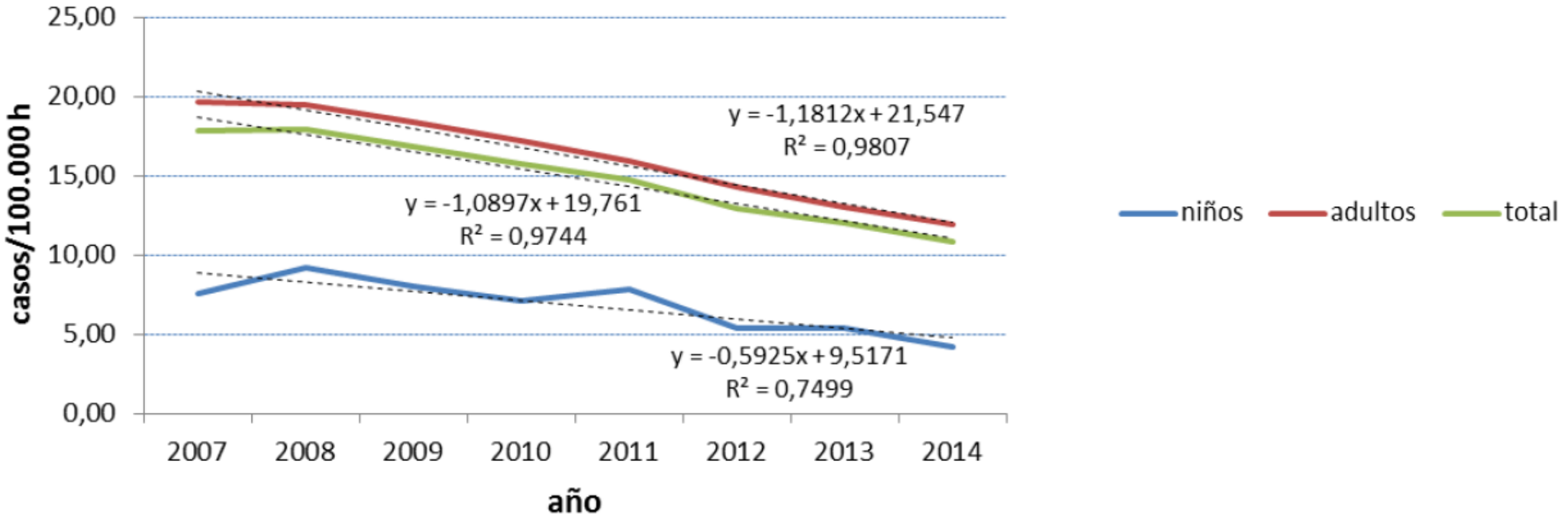
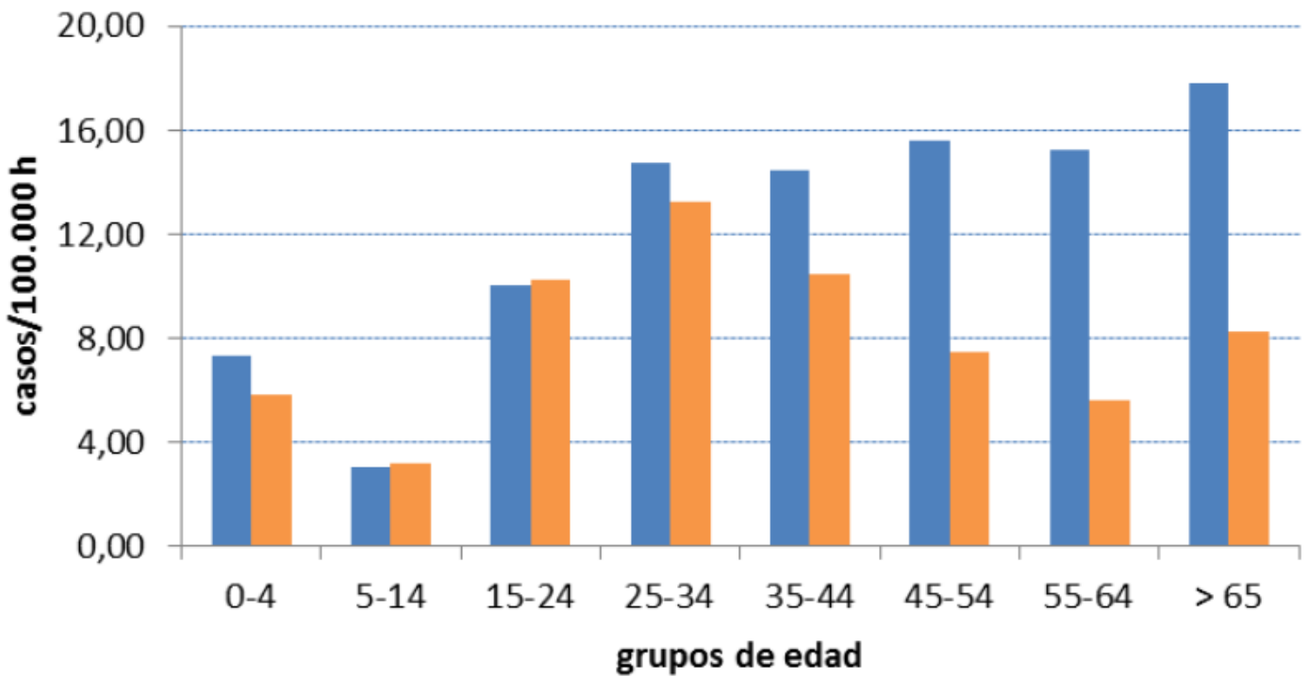


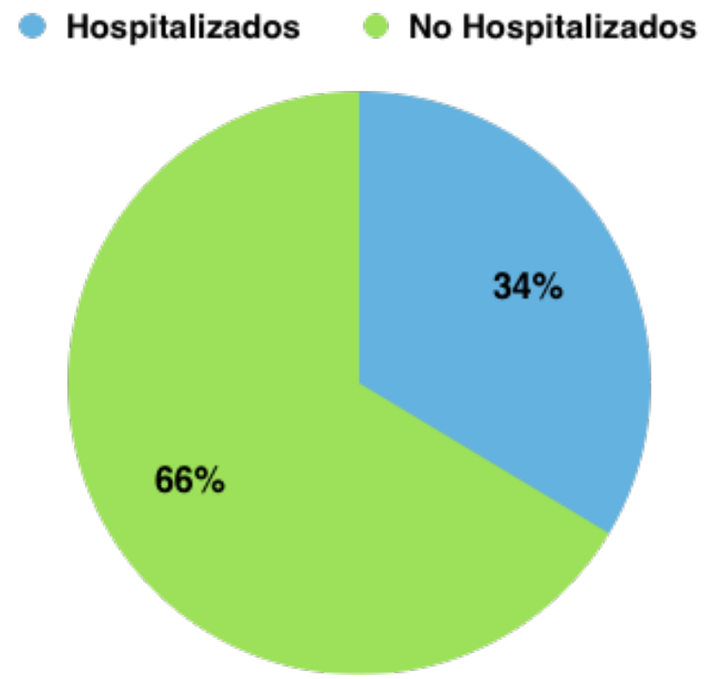
Figura 2. Tasas de tuberculosis por grupos de edad y sexo. España, 2014.

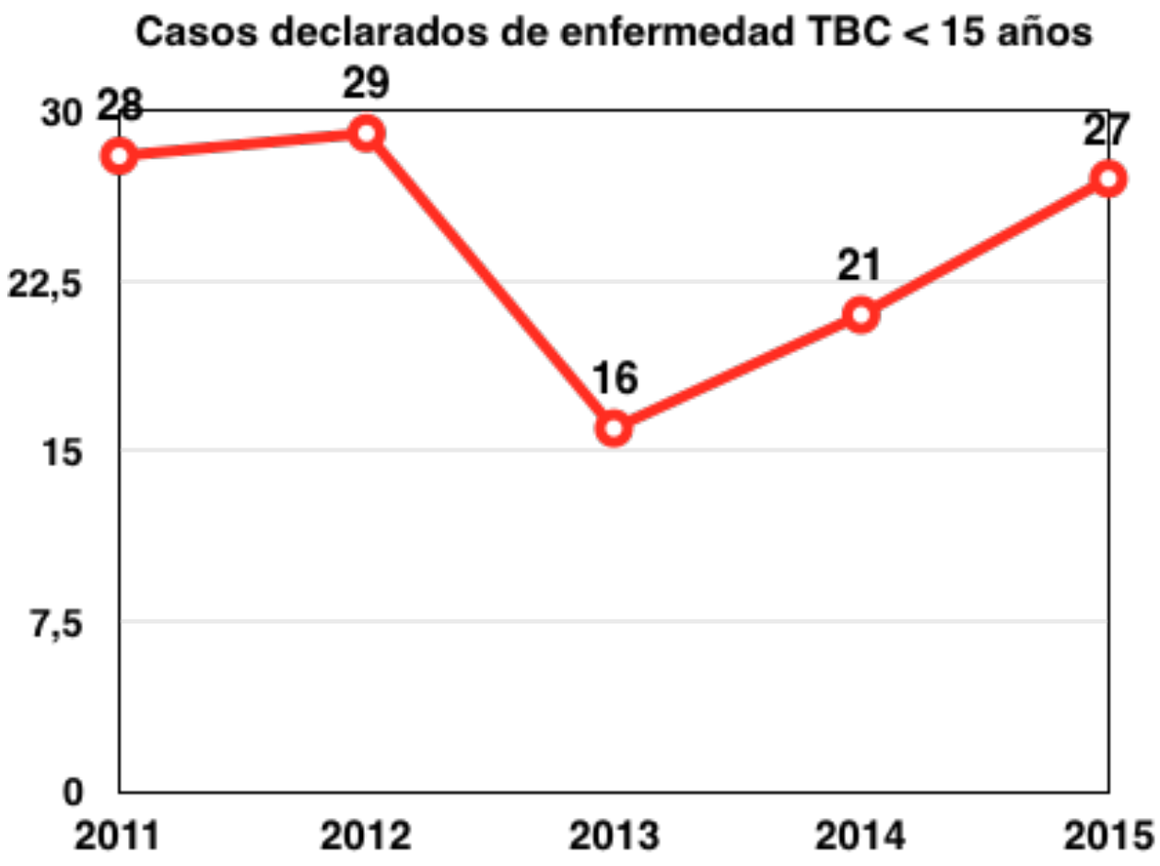


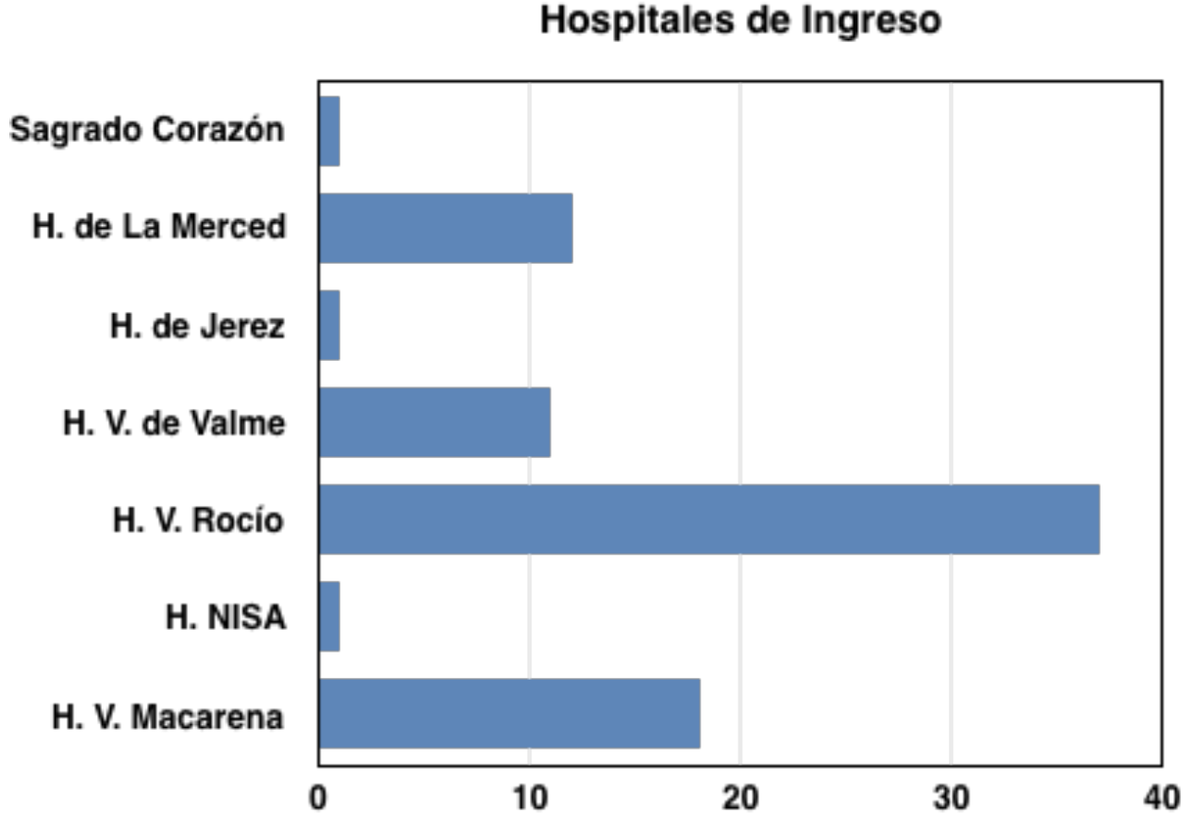
Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
Elaboración: Centro Nacional de Epidemiología

Epidemiología

Datos de la provincia de Sevilla 2011-2015







Dr. Eduardo Briones

Epidemiología

HISTORIA NATURAL DE LA TBC

Caso índice: enfermo bacilífero → 8-12 casos secundarios → Infección → Enfermedad → Enfermedad diseminada

Infección	Enfermedad	Enfermedad diseminada
50	30-40	10-10
75-80	10-20	2-3
95	5	0.5
98	2	<0.5
80-90	10-20	<0.5

HISTORIA NATURAL DE LA TBC

Exposición TBC sin evidencia de infección

↓

Infección tuberculosa latente

↓

Enfermedad tuberculosa

HISTORIA NATURAL DE LA TBC

Exposición TBC sin evidencia de infección

Infección tuberculosa latente

Enfermedad tuberculosa

1. Exposición TBC sin evidencia de infección

Mantoux 0 mm

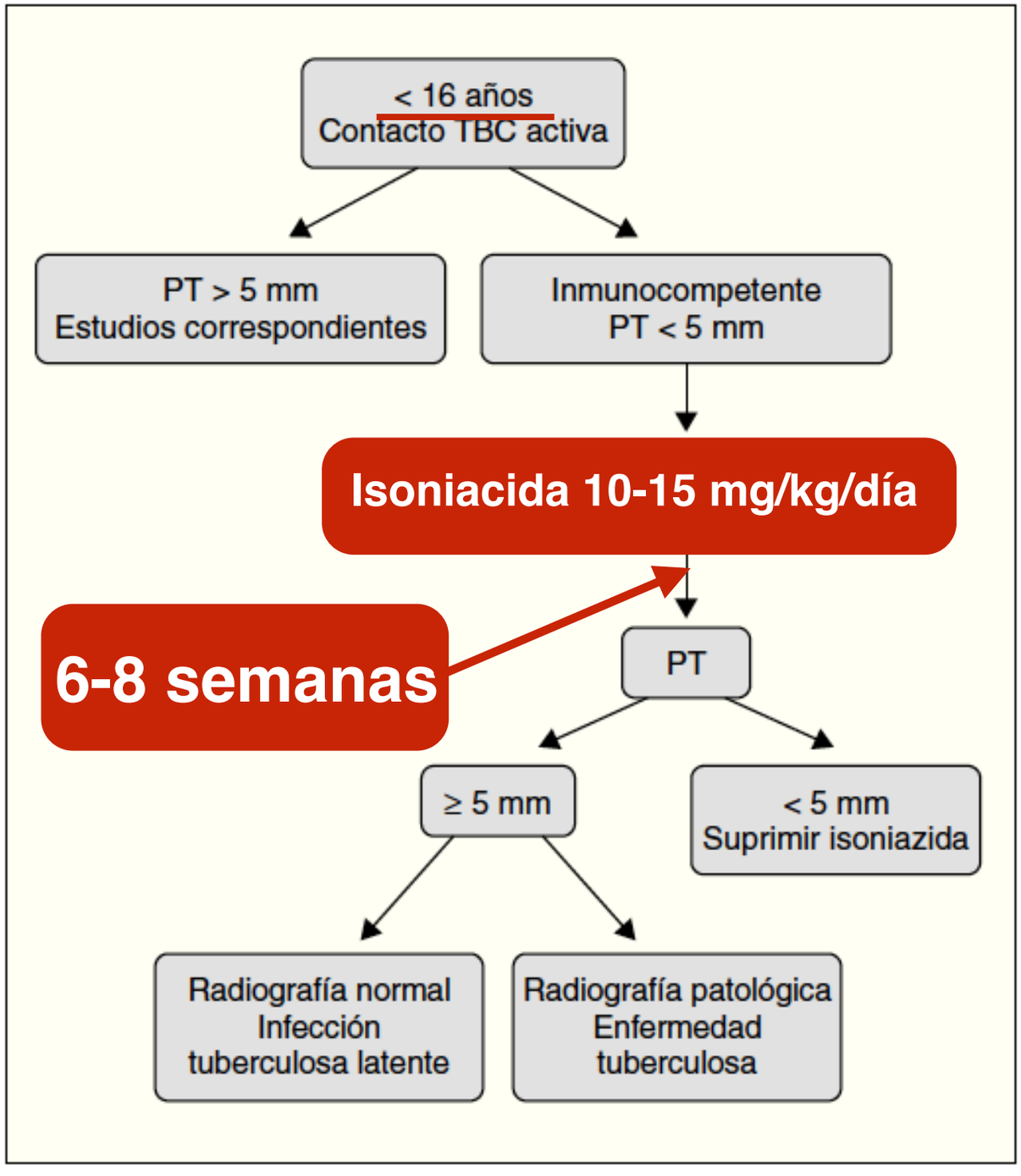
Exploración normal

Rx de tórax: normal

Constituye la medida comunitaria más importante para prevenir la TBC en niños!!!

1. Exposición TBC sin evidencia de infección

- **Profilaxis primaria**
- Conocer evolución de caso índice y sensibilidad del germen.



HISTORIA NATURAL DE LA TBC

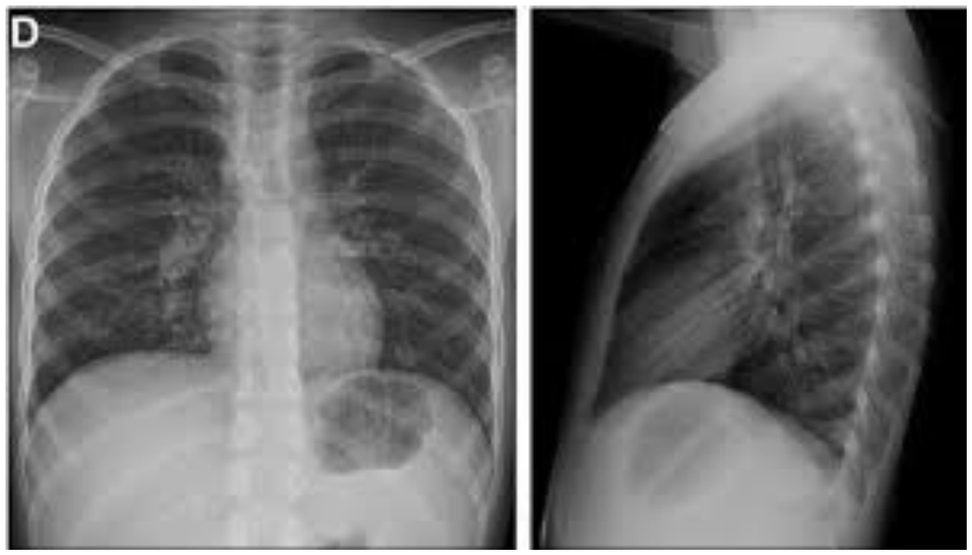
Exposición TBC sin evidencia de infección

Infección tuberculosa latente

Enfermedad tuberculosa

2. Infección tuberculosa latente

Mantoux > 5 mm / >10 mm



Exploración normal

Rx de tórax: normal

2. Infección tuberculosa latente

Profilaxis secundaria: disminuye 50-80 % el riesgo de enfermedad durante más de 20 años

Isoniacida 10 mg/kg **9 meses**

Isoniacida 10 mg/kg
Rifampicina 15 mg/kg **3-4 meses**

Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en niños
An Pediatr (Barc) 2006;64(1):59-65

Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries
Eur Respir J 2015; 46: 1563–1576

HISTORIA NATURAL DE LA TBC

Exposición TBC sin evidencia de infección

Infección tuberculosa latente

Enfermedad tuberculosa

3. Enfermedad tuberculosa

Mantoux > 5 mm / >10 mm

Niño sintomático

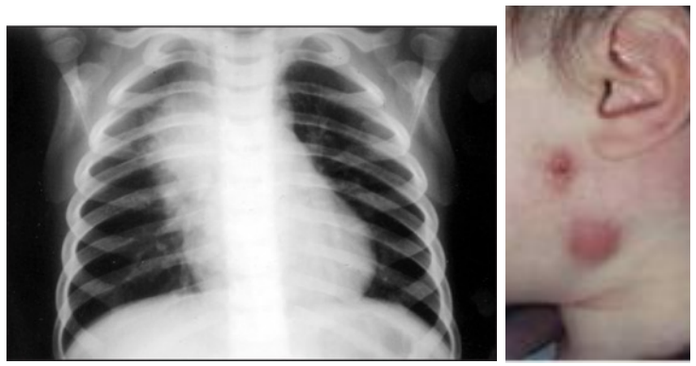
Rx de tórax: patológica

3. Enfermedad tuberculosa

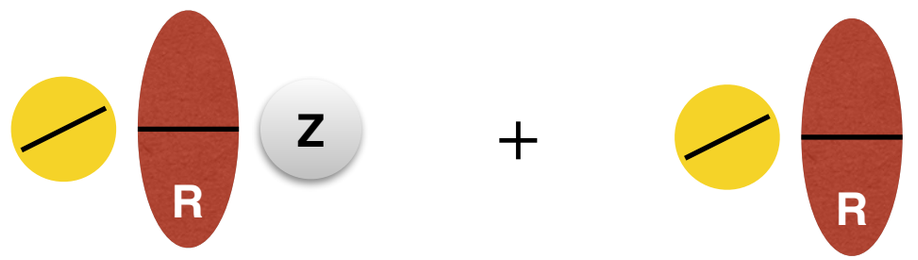
Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar y formas complicadas de tuberculosis pulmonar

An Pediatr (Barc). 2008;69(3):271-8

Pulmonar
Ganglionar

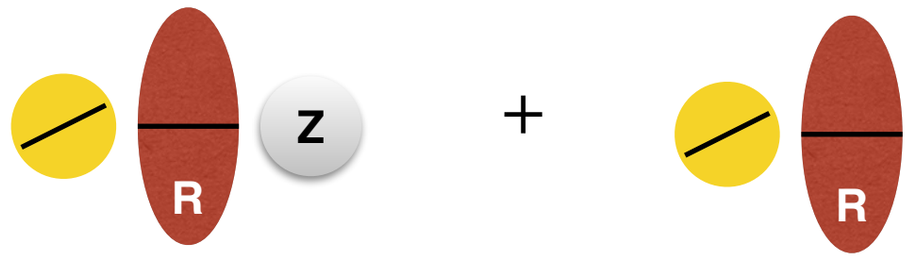


2 meses + **4 meses**

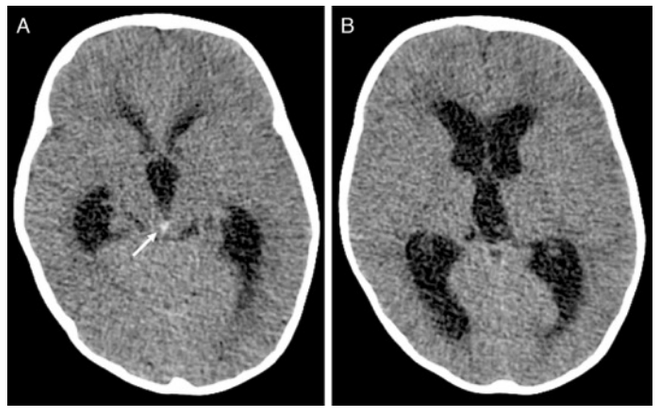


Osteoartritis

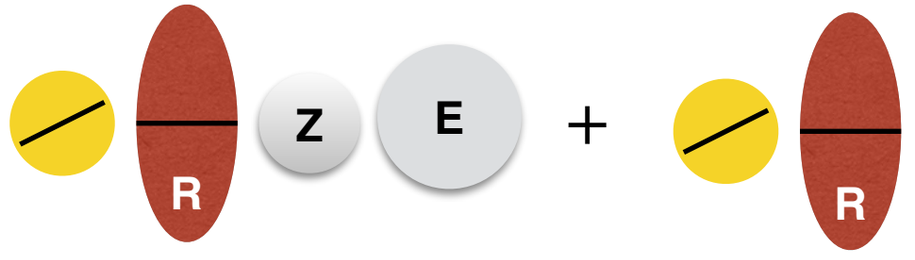
2 meses + **7 meses**



Meningitis



2 meses + **10 meses**



Resistencias a anti-tuberculosos

- Tasa de resistencia a isoniacida > 4%: TERAPIA INDUCCIÓN con 4 fármacos
- Etambutol/Estreptomicina
- ¿ En todas las formas clínicas?

Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2014.

Centro Nacional de Epidemiología
Instituto de Salud Carlos III

Sensibilidad a antiTBC en 2014	total	
	nº	%
Nº casos con resultados de las pruebas de sensibilidad (N)	1623	100,00
nº cepas resistentes a H pero no a R	81	4,99
nº cepas resistentes a R pero no a H	4	0,25
nº cepas resistentes a H y a R (MDR)	35	2,16

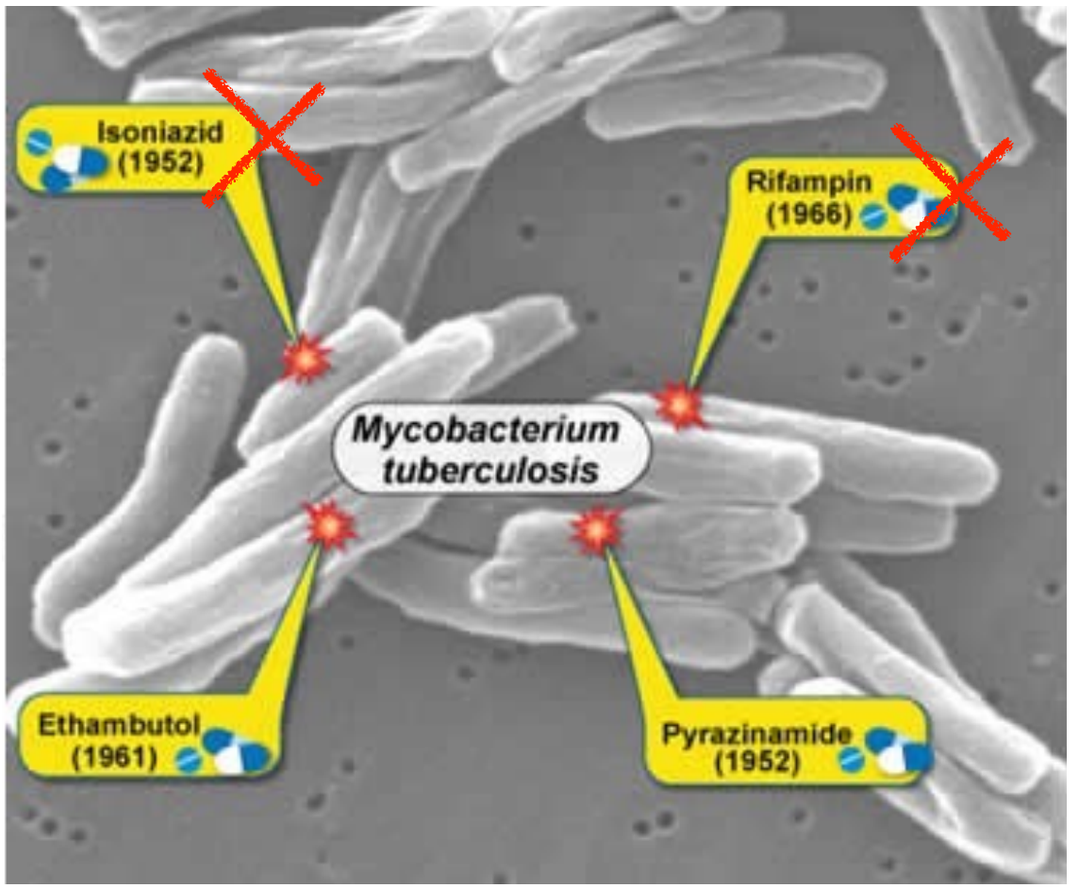
Resistencias a anti-tuberculosos

- **Monorresistencia confirmada**

Polirresistencia confirmada

Multirresistencia confirmada

Extremadamente resistente



Fluorquinolonas
+
Amikacina
Kanamicina
Capreomicina

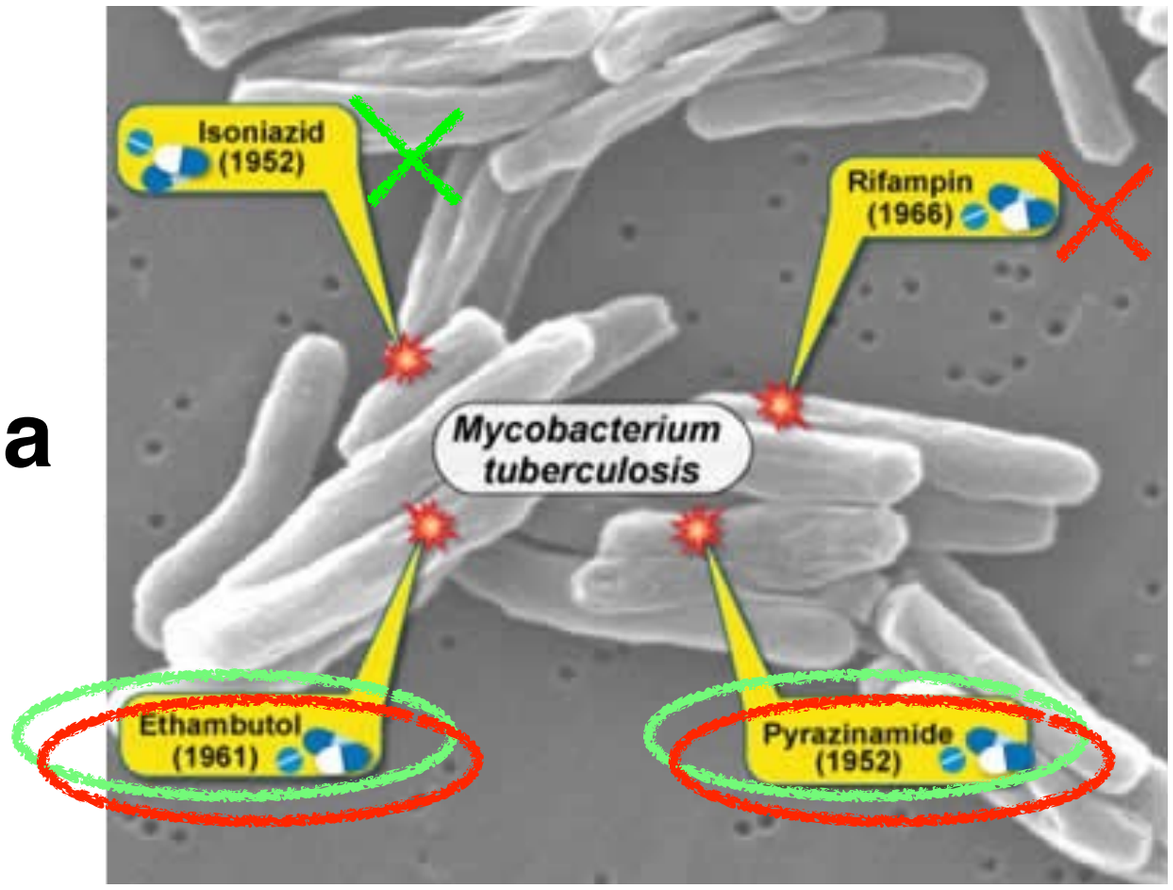
Resistencias a anti-tuberculosos

Monorresistencia confirmada

- **Polirresistencia confirmada**

Multirresistencia confirmada

Extremadamente resistente



Fluorquinolonas
+
Amikacina
Kanamicina
Capreomicina

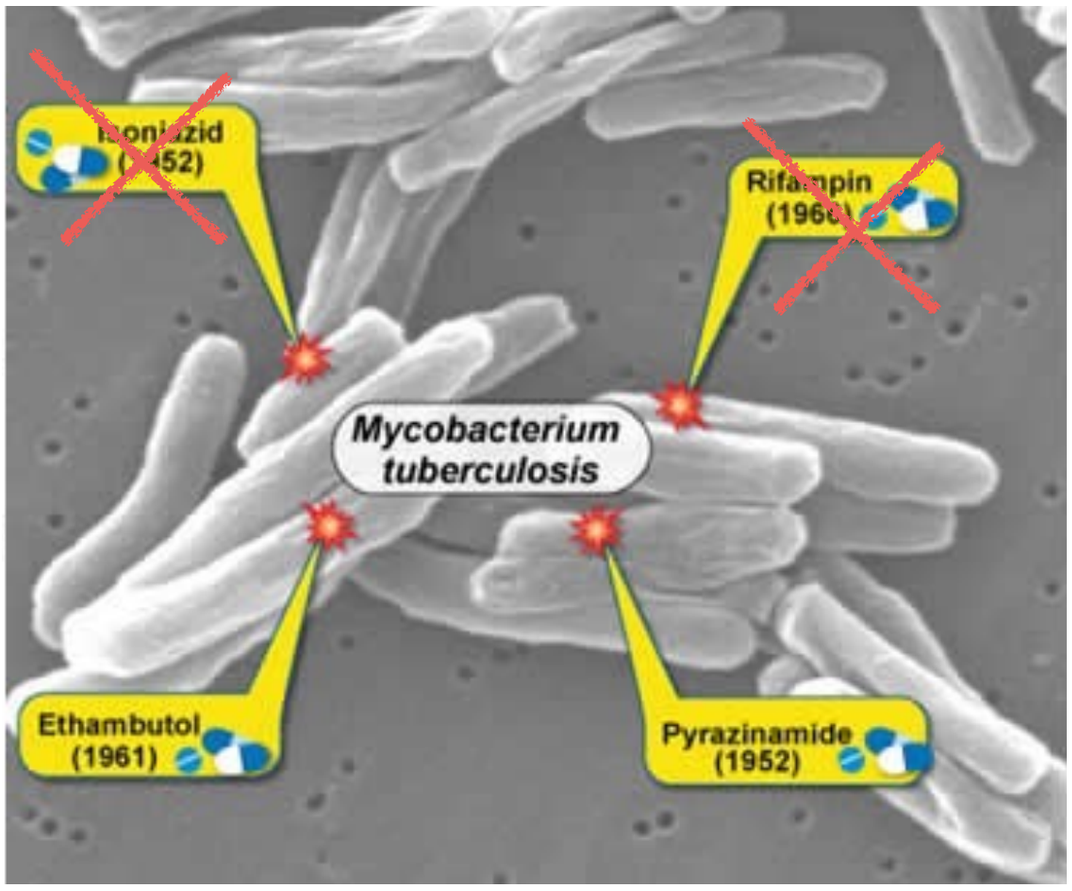
Resistencias a anti-tuberculosos

Monorresistencia confirmada

Polirresistencia confirmada

- **Multirresistencia confirmada**

Extremadamente resistente



Fluorquinolonas
+
Amikacina
Kanamicina
Capreomicina

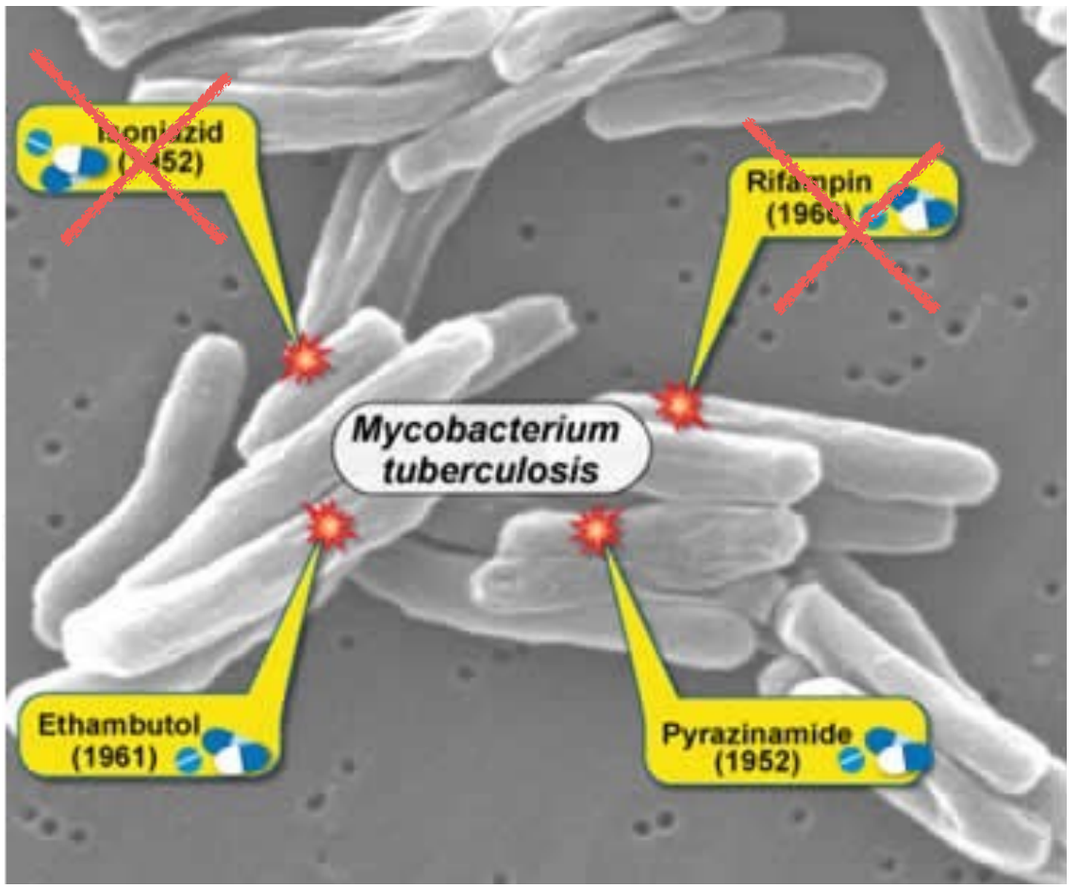
Resistencias a anti-tuberculosos

Monorresistencia confirmada

Polirresistencia confirmada

Multirresistencia confirmada

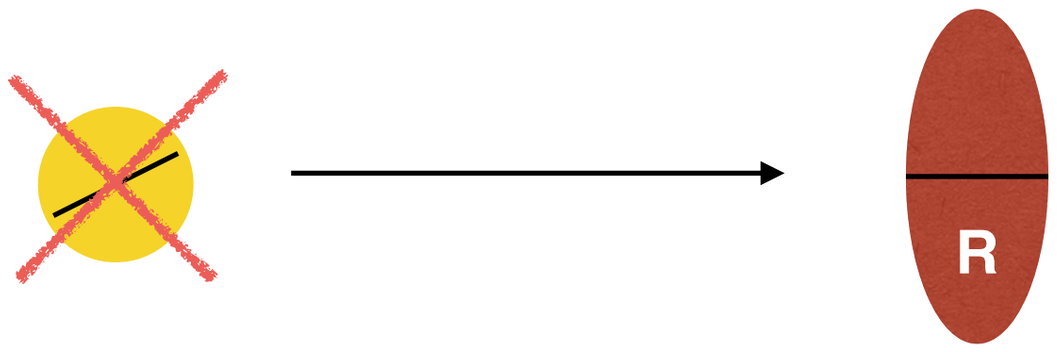
- **Extremadamente resistente**



Fluorquinolonas
+
Amikacina
Kanamicina
Capreomicina

1. Exposición TBC con resistencias

- **Monorresistencia:**



8-10 semanas

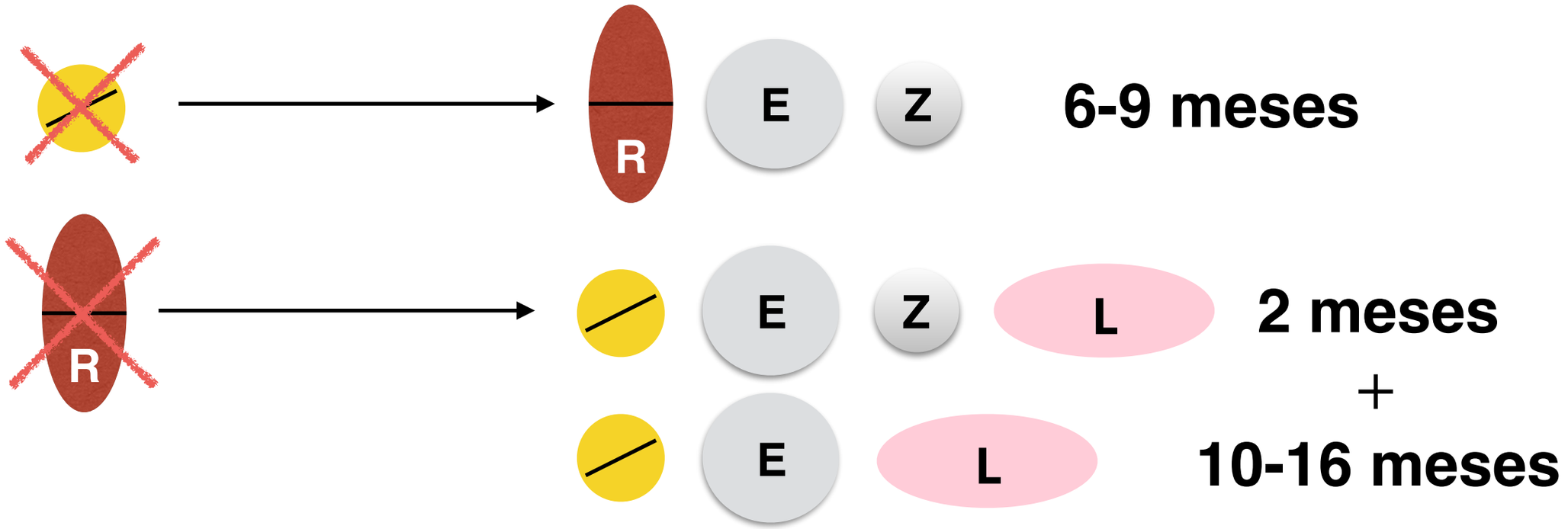
- **Multirresistencia: NO TRATAR**: vigilancia estrecha
  - **Casos especiales:** pequeños o inmunodeprimidos

8-10 semanas

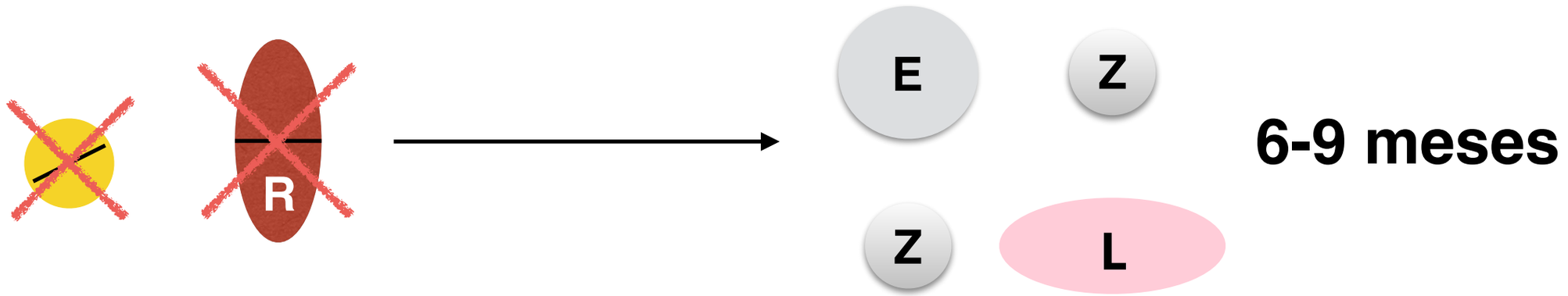
Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre la tuberculosis resistente a fármacos
M.J. Mellado Peña An Pediatr (Barc). 2009;71(5):447–458

2. ITBL con resistencias

- **Monorresistencia:**



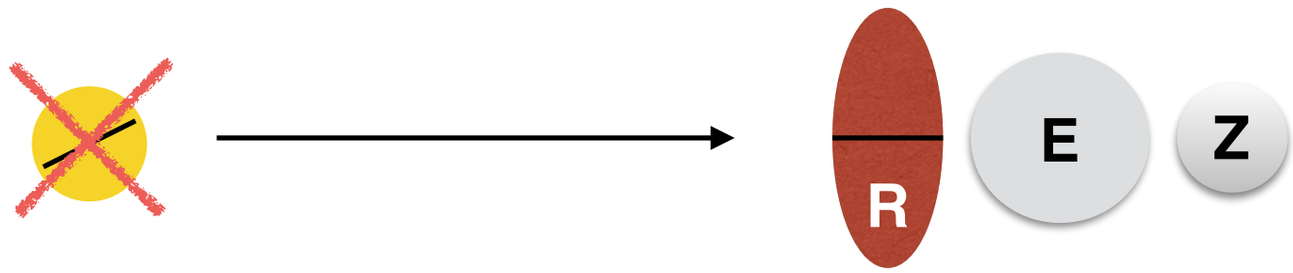
- **Multirresistente: NO TRATAR**: vigilancia estrecha
  - **Casos especiales:** pequeños o inmunodeprimidos



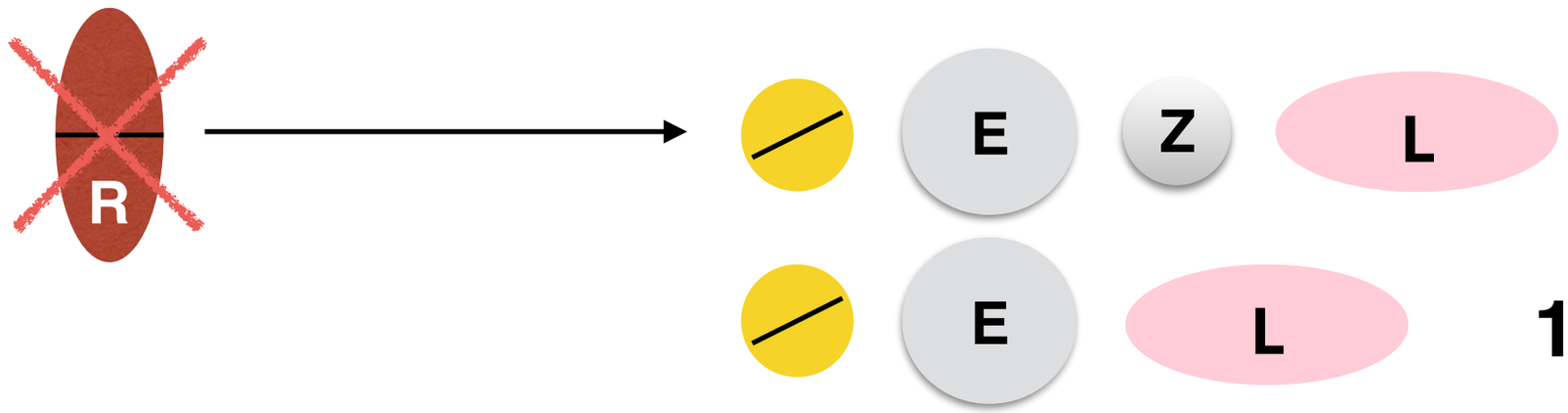
Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre la tuberculosis resistente a fármacos
M.J. Mellado Peña An Pediatr (Barc). 2009;71(5):447–458

3. Enfermedad TBC con resistencias

- **Monorresistencia:**



6-9 meses



2 meses

+

10-16 meses

Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre la tuberculosis resistente a fármacos

M.J. Mellado Peña An Pediatr (Barc). 2009;71(5):447–458

3. Enfermedad TBC con resistencias

- **Multirresistencias: 18-24 meses**

Tabla 3 Método alternativo de agrupar los fármacos antituberculosos (Organización Mundial de la Salud, 2008)

Grupos	Fármacos	Siglas
Grupo I. Fármacos antituberculosos orales de 1.ª línea	Isoniacida, rifampicina, etambutol, pirazinamida	H, R, E, Z
Grupo II. Agentes antituberculosos inyectables	Estreptomicina, kanamicina, amikacina, capreomicina,viomicina	S, Km, Am, Cm, Vi
Grupo III. Fluorquinolonas	Ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino*, gatifloxacino*	Cfx, Ofx, Lfx, Mfx, Gfx
Grupo IV. Fármacos antituberculosos bacteriostáticos orales 2.ª línea	Etionamida, protionamida, cicloserina, terizidona*, PAS, tioacetazona**	Eto, Pto, Cs, Trd, Th
Grupo V. Fármacos antituberculosos con eficacia dudosa, no recomendados de rutina en TB-MDR	Clofazimina, amoxicilina clavulánico, claritromicina, linezolid, imipenen, dosis altas de isoniazida	Cfz, Amx-Clv, Clr, Lzd

PAS: ácido paraaminosalicílico; TB-MDR: tuberculosis multirresistente.
*No recomendados para TB-MDR por no haberse completado el estudio de eficacia y seguridad a largo plazo.
**No debe usarse en pacientes VIH positivos y no debe elegirse antes que los otros fármacos del grupo IV.

Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre la tuberculosis resistente a fármacos

M.J. Mellado Peña An Pediatr (Barc). 2009;**71(5)**:447–458

Fármacos de primera línea

Isoniacida 10-15 mg/kg/día

Isoniacida 50 mg
Isoniacida 150 mg
Isoniacida 300 mg

Rifampicina 15-20 mg/kg/día

Rifampicina 20 mg/ml
Rifampicina 300 mg
Rifampicina 600 mg

Pirazinamida 30-40 mg/kg/día

Pirazinamida 250 mg

Fármacos de primera línea

Etambutol 15-25 mg/kg/día

Etambutol 400 mg

Estreptomicina 20-40 mg/kg/día

Estreptomicina 1 g vial

Isoniacida 100 mg + Rifampicina 150 mg + Pirazinamida 300 mg (+Etambutol 150 mg)

Isoniacida 150 mg
Rifampicina 300 mg

Isoniacida ↓
Rifampicina

Isoniacida 50 mg
Rifampicina 120 mg
Pirazinamida 300 mg

Isoniacida ↓
Rifampicina
Pirazinamida ↑

Isoniacida 75 mg
Rifampicina 150 mg
Pirazinamida 400 mg
Etambutol 275 mg

Isoniacida ↓
Rifampicina
Pirazinamida ↑
Etambutol ↑

El reto de la administración de antituberculosos en lactantes y preescolares. Proyecto Magistral de pTBred☆

R. Piñeiro Pérez

http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.07.027

ANTECEDENTES

- Farmacocinética.
- Variabilidad de fórmulas magistrales: estabilidad, excipientes, condiciones de preparación.
- Escasa evidencia sobre combinaciones fijas en pediatría (no autorizadas en menores de 8 años).

OBJETIVOS

- Prescripción actual de anti-TBC: FM o triturados.
- Desarrollo de formas farmacéuticas pediátricas a dosis adecuadas.

El reto de la administración de antituberculosos en lactantes y preescolares. Proyecto Magistral de pTBred☆

R. Piñeiro Pérez

http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.07.027

Estudio transversal, multicéntrico por encuesta on-line entre febrero y marzo de 2015.

RESULTADOS: 54 hospitales españoles.

Tabla 3 Manera más habitual para administrar la medicación antituberculosa en niños que no son capaces de deglutir formas farmacéuticas sólidas. Respuesta única

Isoniacida	Total (n = 54)
Fórmula magistral isoniacida 10 mg/ml	16 (30%)
Fórmula magistral isoniacida 100 mg/ml	6 (11%)
Comprimidos de isoniazida (50, 150 o 300 mg), triturados y mezclados con agua o zumo	25 (46%)
Comprimidos de FDC triturados y mezclados con agua o zumo	0 (0%)
Otro	7 (13%)
Rifampicina	Total (n = 54)
Rifaldin® suspensión 20 mg/ml	49 (90%)
Cápsulas de rifampicina 300 mg, abiertas y mezcladas con agua o zumo	1 (2%)
Comprimidos de rifampicina 600 mg, triturados y mezclados con zumo o agua	2 (4%)
Comprimidos de FDC triturados y mezclados con agua o zumo	2 (4%)
Otro	0 (0%)
Pirazinamida	Total (n = 54)
Fórmula magistral pirazinamida 50 mg/ml	0 (0%)
Fórmula magistral pirazinamida 100 mg/ml	23 (43%)
Comprimidos de pirazinamida 250 mg triturados y mezclados con agua o zumo	26 (48%)
Comprimidos de FDC triturados y mezclados con agua o zumo	4 (7%)
Otro	1 (2%)
Etambutol	Total (n = 54)
Fórmula magistral etambutol 50 mg/ml	9 (17%)
Fórmula magistral etambutol 100 mg/ml	14 (26%)
Grageas de etambutol 400 mg triturados y mezclados con agua o zumo	20 (37%)
Comprimidos de FDC triturados y mezclados con agua o zumo	6 (11%)
Otro	5 (9%)

El reto de la administración de antituberculosos en lactantes y preescolares. Proyecto Magistral de pTBred☆

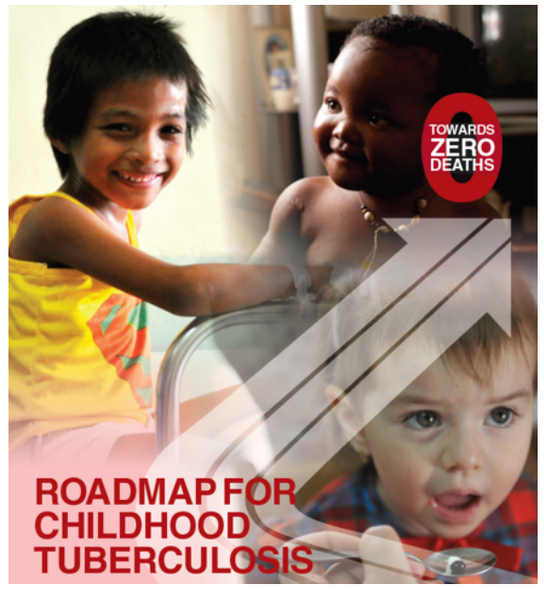
R. Piñeiro Pérez

http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.07.027

- Consensuar guía de elaboración de fórmula magistral priorizando concentraciones 100 mg/ml

- Desarrollo de formas farmacéuticas pediátricas con concentraciones fijas de 2, 3 ó 4 antituberculosos.

Key messages



Childhood TB needs to be lifted out of the shadows

- Every day, up to 200 children[3] lose their lives to tuberculosis – a preventable and curable disease.
- Over half a million children fall ill with TB each year and struggle with treatment that is not child friendly.

Research is urgently needed to address TB in children

- Currently there is a lack of effective diagnostic tests that can detect TB in children, child-friendly drug formulations for treatment and care for children with TB and/or those in contact of someone diagnosed with TB.

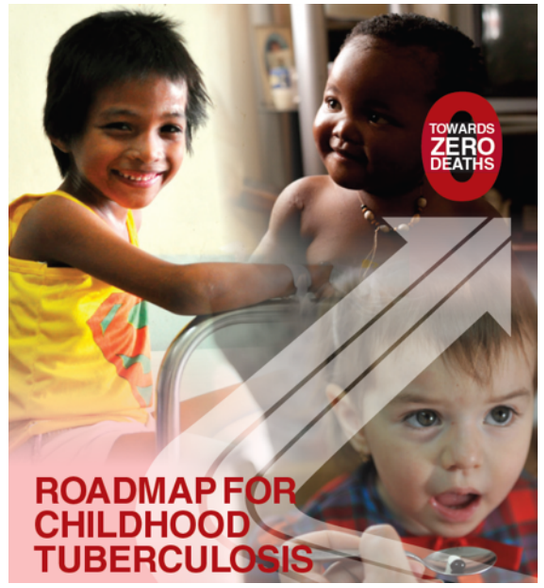
Childhood TB can only be effectively addressed with collaboration across the health system and community

- Child health workers and paediatricians in both the public and private sectors should report to national TB programmes all children diagnosed with TB, so that acceptable follow up can be ensured to allow both better care and an improved understanding of TB burden.

Key messages

Childhood TB needs to be lifted out of the shadows

- Every day, up to 200 children[3] lose their lives to tuberculosis – a preventable and curable disease.
- Over half a million children fall ill with TB each year and struggle with treatment that is not child friendly.



Todo niño que desarrolla una enfermedad tuberculosa supone un fracaso del sistema sanitario y social

the health system and community

- Child health workers and paediatricians in both the public and private sectors should report to national TB programmes all children diagnosed with TB, so that acceptable follow up can be ensured to allow both better care and an improved understanding of TB burden.

Formulación Magistral en Infectología Pediátrica: Tuberculosis

Lola Falcón Neyra
Concha Álvarez del Vayo

Hospital Infantil Virgen del Rocío- Sevilla

El reto de la administración de antituberculosos en lactantes y preescolares. Proyecto Magistral de pTBred☆

Tabla 3 Manera más habitual para administrar la medicación antituberculosa en niños que no son capaces de deglutir formas farmacéuticas sólidas. Respuesta única

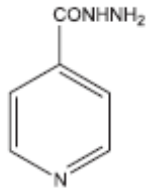
Isoniacida	Total (n = 54)
Fórmula magistral isoniacida 10 mg/ml	16 (30%)
Fórmula magistral isoniacida 100 mg/ml	6 (11%)
Comprimidos de isoniazida (50, 150 o 300 mg), triturados y mezclados con agua o zumo	25 (46%)
Comprimidos de FDC triturados y mezclados con agua o zumo	0 (0%)
Otro	7 (13%)
Rifampicina	Total (n = 54)
Rifaldin® suspensión 20 mg/ml	49 (90%)
Cápsulas de rifampicina 300 mg, abiertas y mezcladas con agua o zumo	1 (2%)
Comprimidos de rifampicina 600 mg, triturados y mezclados con zumo o agua	2 (4%)
Comprimidos de FDC triturados y mezclados con agua o zumo	2 (4%)
Otro	0 (0%)
Pirazinamida	Total (n = 54)
Fórmula magistral pirazinamida 50 mg/ml	0 (0%)
Fórmula magistral pirazinamida 100 mg/ml	23 (43%)
Comprimidos de pirazinamida 250 mg triturados y mezclados con agua o zumo	26 (48%)
Comprimidos de FDC triturados y mezclados con agua o zumo	4 (7%)
Otro	1 (2%)
Etambutol	Total (n = 54)
Fórmula magistral etambutol 50 mg/ml	9 (17%)
Fórmula magistral etambutol 100 mg/ml	14 (26%)
Grageas de etambutol 400 mg triturados y mezclados con agua o zumo	20 (37%)
Comprimidos de FDC triturados y mezclados con agua o zumo	6 (11%)
Otro	5 (9%)

Cómo citar este artículo: Piñeiro Pérez R, et al. El reto de la administración de antituberculosos en lactantes y preescolares. Proyecto Magistral de pTBred. An Pediatr (Barc). 2015. http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.07.027

Tabla. Recomendaciones del CM-AEP para el uso de fármacos antituberculosos en niños, adaptado de las recomendaciones de la EMA 2012[10].

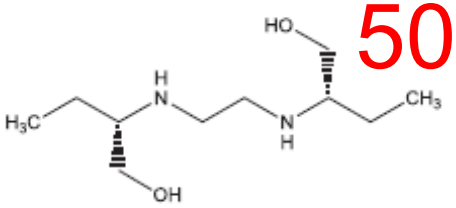
Fármaco	Dosis (mg/kg/día)	Dosis máxima diaria (mg)
Isoniacida	10 (10-15)	300
Rifampicina	15 (10-20)	600
Pirazinamida	35 (30-40)	2000
Etambutol	20 (15-25)	2500

20 mg/ml



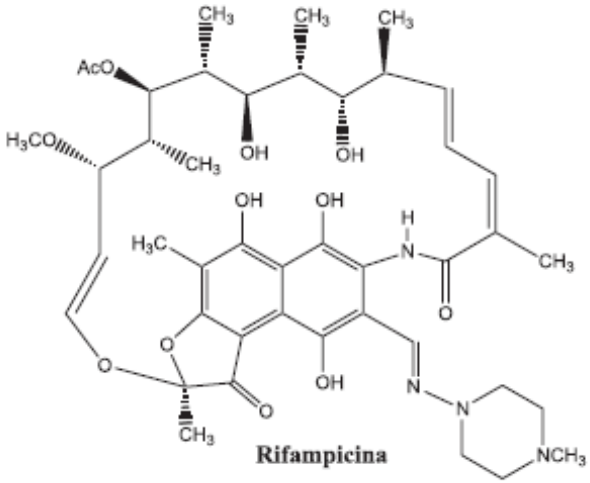
Isoniazida

50 mg/ml

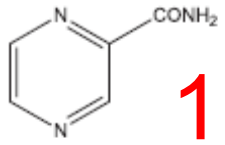


Etambutol

20 mg/ml



Rifampicina



Pirazinamida

100 mg/ml

. Volumen a administrar

Volumen máximo administrar en pediatría:
(formas farmac orales líquidas)
<5 años: <5 ml
<10 años < 10ml

paciente 10 k TBC

-→ 5ml(H)+7.5ml(R)+3.5ml(Z)+ 4 ml(E)

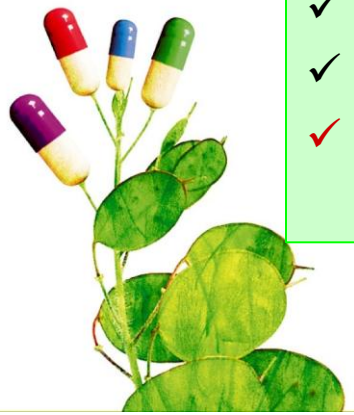
=20 ml !!!

1. Valorar necesidad/ conveniencia de FM

Cuando la formula magistral :

- ✓ menos efectiva (omeprazol v.o) o nada efectiva (enzimas pancreáticas)
- ✓ peor tolerancia (potasio v.o)
- ✓ problemas de seguridad
  dosificación en mcg (tiroxina v.o)
- ✓ volúmenes a administrar no tolerados(TBC)
- ✓ poca estabilidad (sulfadiazina)

- ✓ mucho más cara (amlodipino)
- ✓ no hay que enmascarar sabores
- ✓ difícil disponibilidad p.a (calcitriol, fenobarbital, tbc?)



Integración con la atencion farmacéutica

Individualizar:
Preferible Comprimidos pulverizados

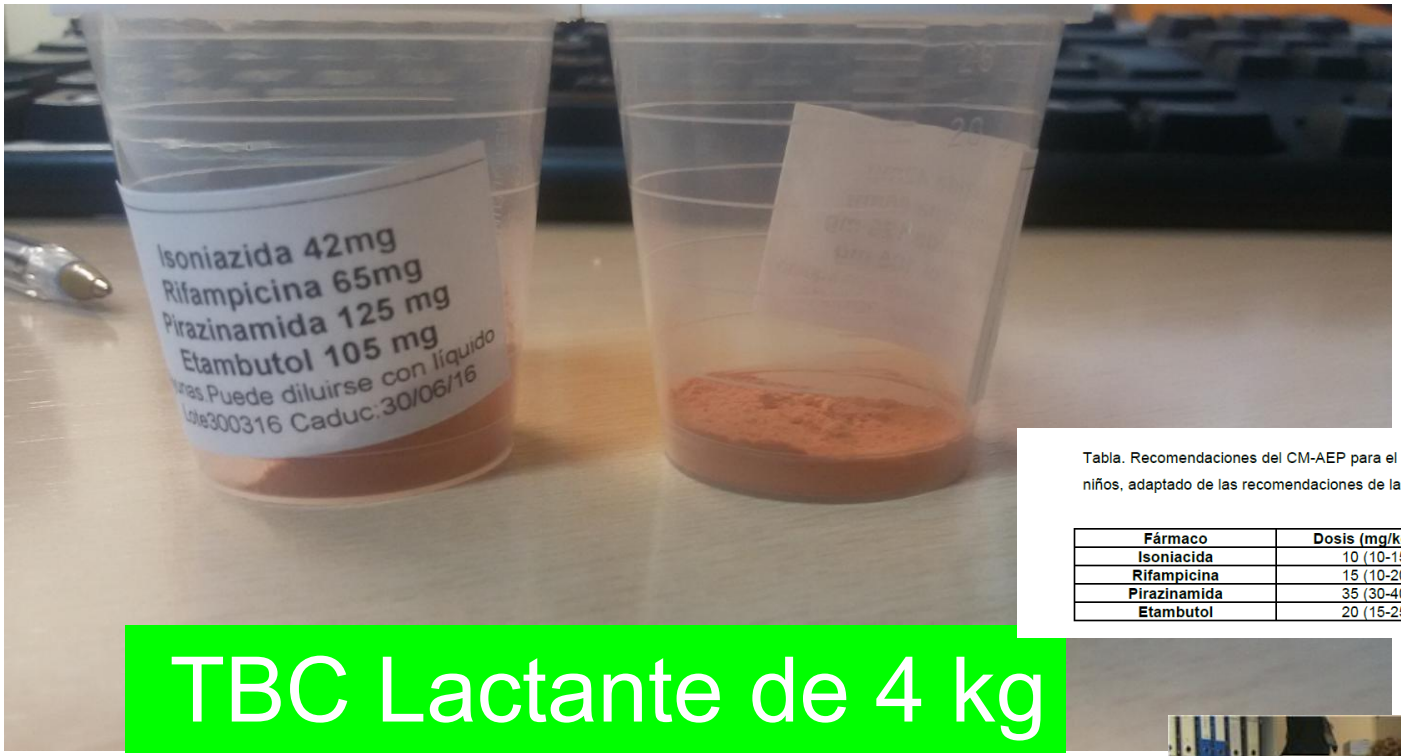


Tabla. Recomendaciones del CM-AEP para el uso de fármacos antituberculosos en niños, adaptado de las recomendaciones de la EMA 2012[10].

Fármaco	Dosis (mg/kg/día)	Dosis máxima diaria (mg)
Isoniacida	10 (10-15)	300
Rifampicina	15 (10-20)	600
Pirazinamida	35 (30-40)	2000
Etambutol	20 (15-25)	2500

TBC Lactante de 4 kg

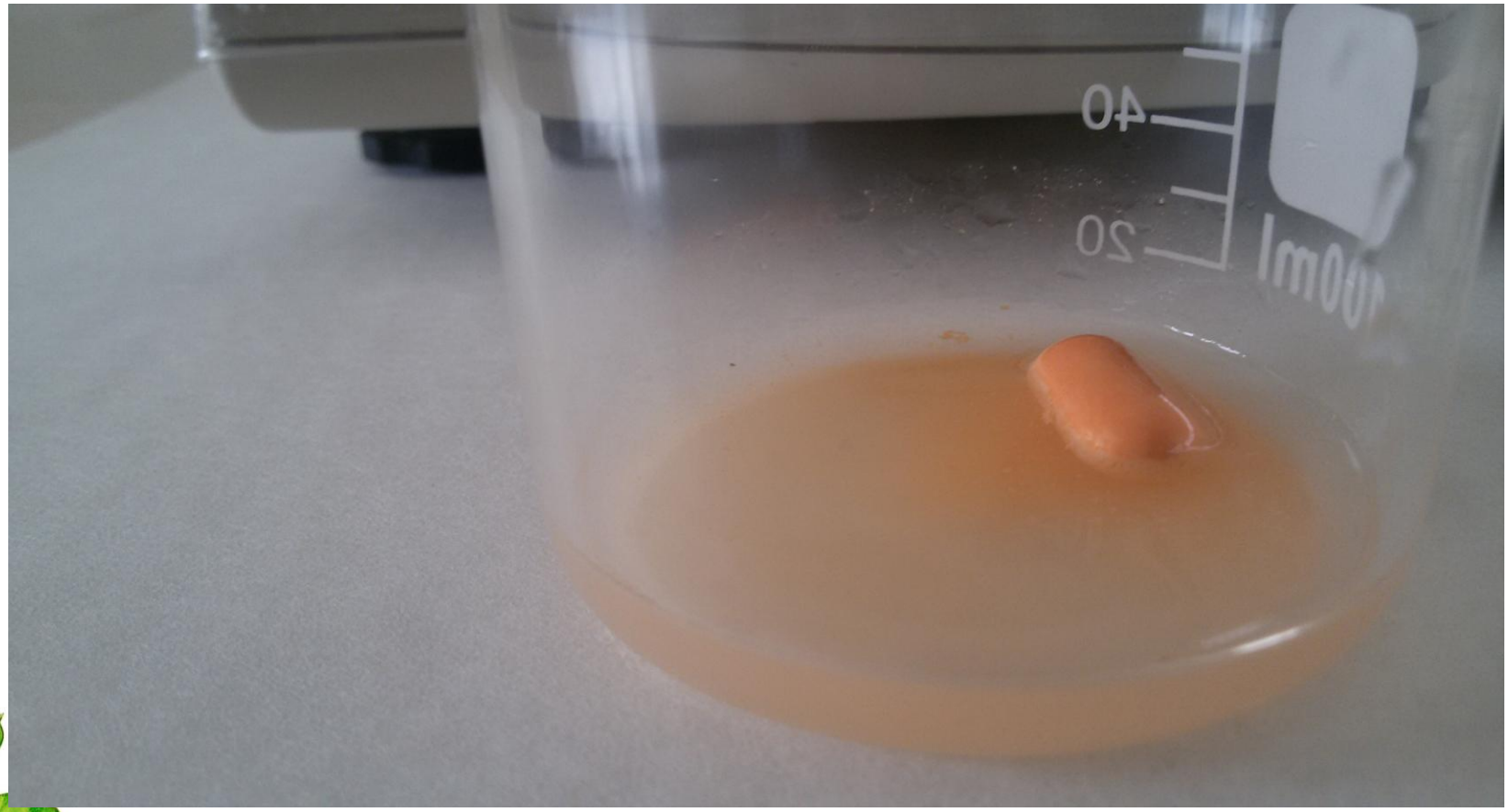
Validación y simplificación
Informacion
Adherencia
Dispensación

Obligación legal

Rifater grageas disuelto 5 ml de agua en 15 minutos

10 k peso: 1 Rifater(HRZ)+ Cemidon 50(H)

Rifinah disuelto 5 ml de agua …



Rifinah disuelto 5 ml de agua en 15 minutos

1 Rifinah: Isoniazida+Pirazinamida

2.El jarabe que nos gustaría tener

Isoniazida 20 mg/ ml

Rifampicina 30 mg/ml

Pirazinamida 70 mg/ml

0.5 ml/kg

Buen sabor

Estable

Fácil conservación

Formulación extemporánea

Combinaciones fijas-→sólidas

WHO Model List of Essential Medicines for Children

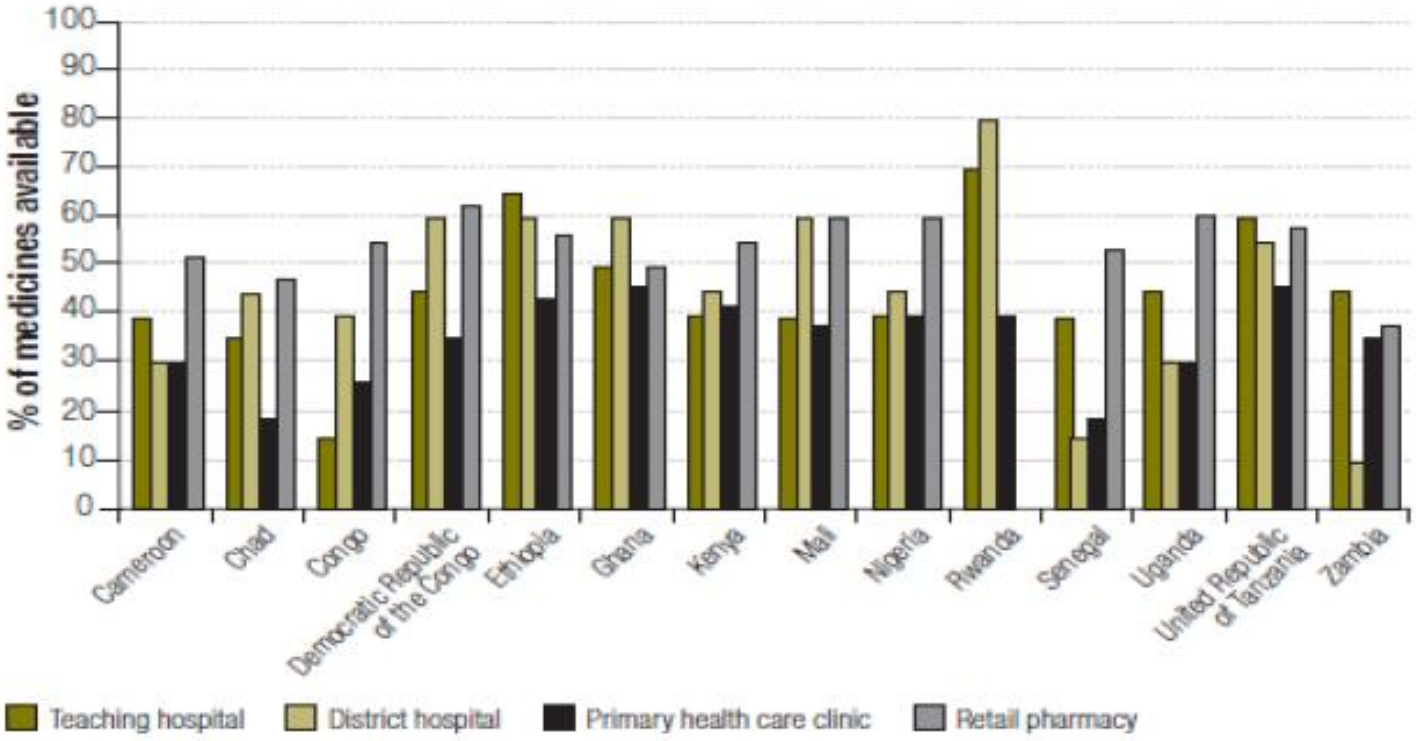
3rd list
(March 2011)

Status of this document
This is a reprint of the text on the WHO Medicines web site
http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html

6.2.4 Antituberculosis medicines	
The Committee recommends and endorses the use of fixed-dose combinations and the development of appropriate new fixed-dose combinations, including modified dosage forms, non-refrigerated products and paediatric dosage forms of assured pharmaceutical quality.	
ethambutol	**Oral liquid:** 25 mg/ml. **Tablet:** 100 mg; 400 mg (hydrochloride).
isoniazid	**Oral liquid:** 50 mg/5 ml. **Tablet:** 100 mg to 300 mg. **Tablet (scored):** 50 mg.
pyrazinamide	**Oral liquid:** 30 mg/ml. **Tablet:** 400 mg. **Tablet (dispersible):** 150 mg. **Tablet (scored):** 150 mg.
rifampicin	**Oral liquid:** 20 mg/ml. **Solid oral dosage form:** 150 mg; 300 mg.

Availability of essential medicines for children

Fig. 2. **Proportion of 20 survey medicines available from public and private sector facilities, in 14 countries in central Africa[a]**



[a] In Rwanda there were no data for retail pharmacies.

Robertson J et al (2009). What essential medicines for children are on the shelf? Bull World Health Org; 87(3):231-7

© 2011 A J Nunn

Republic of the Philippines
Food and Drug Administration
Civic Drive, Filinvest Corporate City
Alabang, Muntinlupa City

Kit contains: Rifampicin 200 mg/5mL Suspension (Fampisec); Pyrazinamide 250 mg/5 mL Suspension (Pyzather); Isoniazid 200 mg/5mL Syrup (Bacciter Forte)

DR NO : DR-XY44370

GENERIC : Kit contains: Rifampicin 200 mg/5mL Suspension (Fampisec); Pyrazinamide 250 mg/5 mL Suspension (Pyzather); Isoniazid 200 mg/5mL Syrup (Bacciter Forte)

BRAND : Tri Pedia Kit

COMPANY : San Marino Laboratories Corp.

Filipinas

Sudafrica

Rimcure (INH at 30 mg, RMP at 60 mg and PZA at 150 mg)

Optimizando las formulas magistrales por separado……

Isoniazida 100 mg/ml?

Muy soluble en agua

Inyectable 300 mg/5 ml=

60 mg/ml Cemidón iv

(excip Metabisulfito sódico, api)

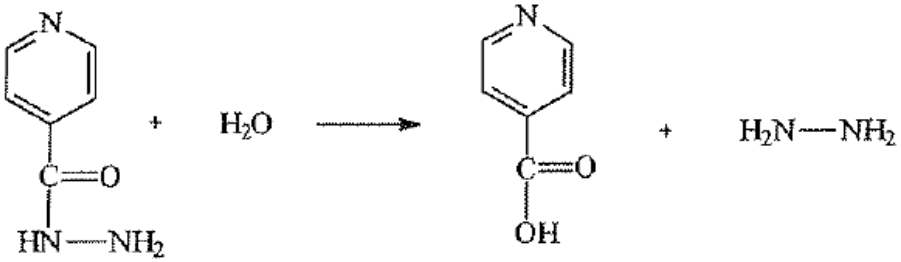
Formacion de Hidrazina en solucion a temperatura ambiente (FDA)

Hidrazonas con azucares

no utilizar azucares de excipientes

no formular a partir de comprimidos

Isoniazida: Formacion de Hidrazina en solucion a temperatura ambiente (FDA)



isoniazid isonicotinic acid hydrazine

Fig. 1. Degradation of isoniazid to isonicotinic acid and hydrazine.

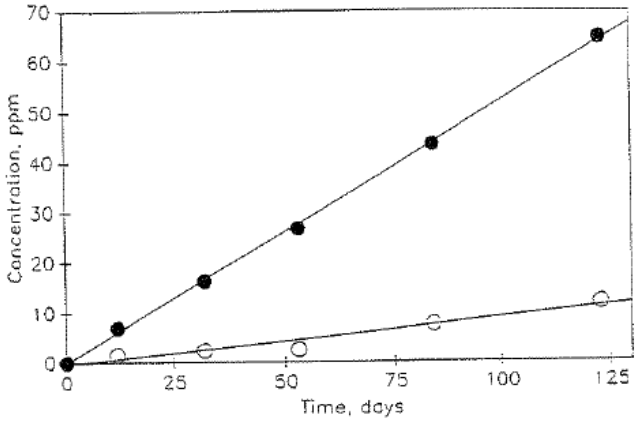


Fig. 5. Formation of hydrazine in simulated isoniazid syrup as a function of time when stored in glass bottles. ○: storage at ambient (23–27°C) temperature. ●: storage at 40°C. Formation of hydrazine at 0°C was below detectable level. The curves were the same for storage in glass or HDPE bottles.

A.Carlin, N. Gregory and C. Simmons Stability of isoniazid in isoniazid syrup: formation of hydrazine. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analisis .1998:885-890

Isoniazida: Condensación con azucares

Bull. Org. mond. Santé / *Bull. Wld Hlth Org.* 1971, **45**, 625-632

Inactivation of Isoniazid by Condensation in a Syrup Preparation*

K. V. N. RAO, S. KAILASAM, N. K. MENON, & S. RADHAKRISHNA

Tal

Solution	Free isoniazid content (mg/ml)		
	2nd day	10th day	30th day
Water (control)	20.0	20.0	20.0
70 % sucrose	20.0	20.0	18.4
5 % fructose	20.0	19.2	17.2
5 % glucose	20.0	14.2	7.6
Mixture of 60 % sucrose, 5 % fructose, and 5 % glucose	20.0	11.4	6.8
Blackcurrant-flavoured syrup	7.4	6.6	5.2

Table 4. Effect of storage at 26°C on the free isoniazid content of a syrup preparation of isoniazid in sorbitol

Duration of storage (months)	No. of samples tested	Free isoniazid content (mg/ml)	
		Mean	Range
None [a]	6	32.2	31.2-33.6
3	8	31.2	29.7-34.6
4	7	31.5	30.0-34.6
5	7	32.3	30.0-33.6
6	7	32.2	30.0-33.2
9	7	31.1	30.0-32.3
12	7	29.8	28.8-30.6
15	7	29.7	28.8-30.6
18	7	29.8	29.4-30.6
36	7	26.5	25.2-28.6

No azucares de excipientes

Isoniazida: Condensacion con azucares

RESEARCH

Extemporaneous Isoniazid Mixture: Stability Implications

Alison Haywood, Martina Mangan, Gary Grant, Beverley Glass

Isoniazid mixture (10 mg/mL)	Isoniazid remaining (%)*			
	Day 0	Day 3	Day 5	Day 7
Prepared from tablets	100	78	73	71
Prepared from powder + lactose powder	100	84	76	65
Prepared from powder	100	100	100	100

*values reported as the mean (n = 6); variability around the mean < 5% relative standard deviation

Journal of Pharmacy Practice and Research Volume 35, No. 3, 2005

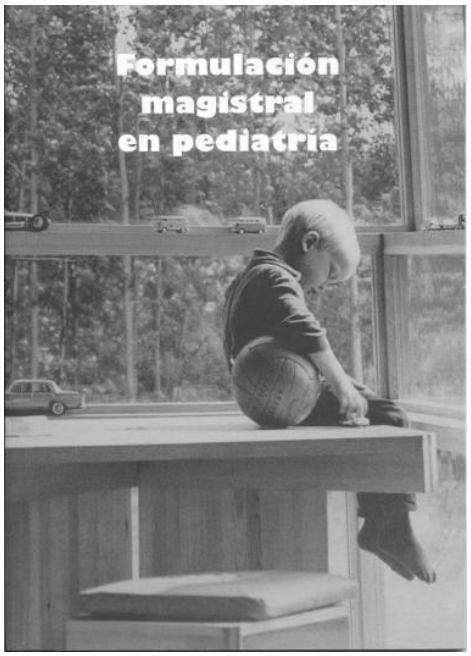
No preparar jarabe a partir de comprimidos

Busqueda Bibliografía

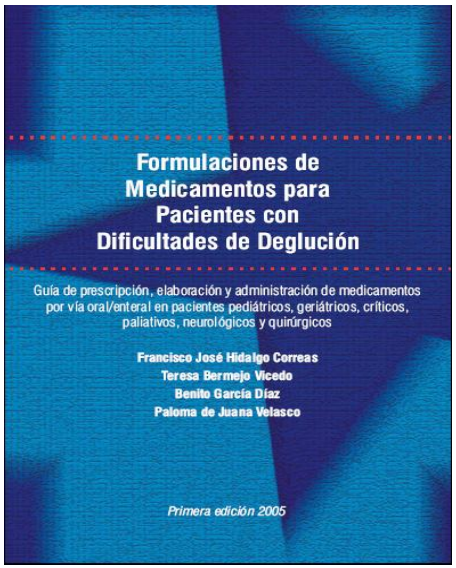
1º Pubmed (AJHP, Annals Pharmacotherapy..)

- Formulation in Pharmacy Practice http://www.pharminfotech.co.nz/emixt.html
- Sickkids http://www.sickkids.ca/Pharmacy/Compounding-Service/index.html
- **Buscando la fórmula http://www.buscandolaformula.blogspot.com/**
- Grupo de Farmacia pediatrica SEFH
- Grupo de Farmacotecnia de la SEFH (formulario y enlaces)
- Asociación de Formulistas de Andalucia http://www.formulistasdeandalucia.es/index.php
- Acofarma, Fagron (Dermatología, fichas información técnica)
- **Stabilis**
- IJPC

Busqueda Bibliografica



Grupo GEFP
SEFH



http://formulacionpediatrica.es
3ª edición

Biblioteca virtual de la SEFH
1ª Edición

Formularios . Disponibles en formato digital☐

Optimizando las formulas magistrales por separado……

Pirazinamida 100 mg/ml

Mejor a partir de la especialidad?

Nahata MC, Morosco RS, Peritore SP. Stability of pyrazinamide in two suspensions. Am J Health Syst Pharm 1995; 52: 1558-1560.

Etambutol 100 mg/ml??

No publicadas:

Nationwide Children´s Hospital: estabilidad de 30 días para una suspensión de 50 mg/ml

Martindale, 29th Edition also on a manufacturer's recommendation:

Ethambutol powder 500mg, citric acid 100mg, orange tincture 0.3mL, syrup 2.5mL, anddouble-strength chloroform water to 5mL.

Existe inyectable(extranjero)

Implicación y compromiso con el paciente

Colaboración equipo

Continuidad asistencial

- Adaptaciones especialidades y formulación magistral
- Validar (y simplificar) dosis y duración
- Información preparación, administración… a cuidadores
- Vigilar RAM
- Seguimiento de adherencia

(orina coloreada(R), niveles..)

concepcion.alvarezvayo.sspa@juntadeandalucia.es

Muchas gracias

CASOS CLÍNICOS en Formulación Magistral Pediátrica

Carme Cañete
Servicio de Farmacia
Área Materno-Infantil
Hospital Universitario Vall d'Hebron

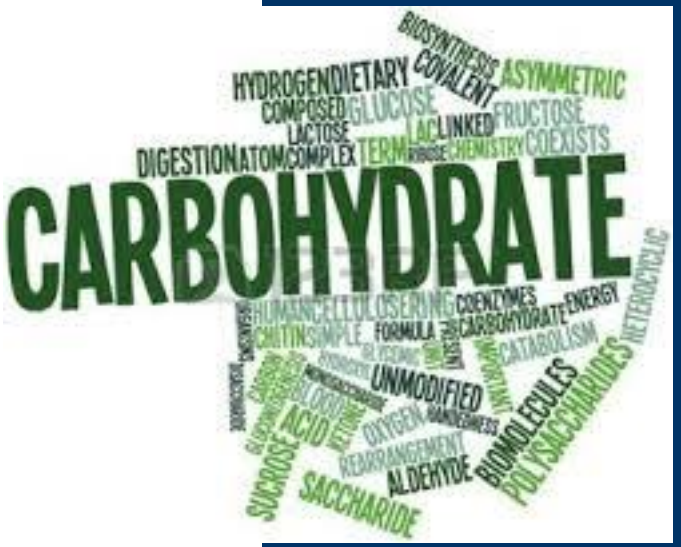
Vall d'Hebron Hospital
InstitutCatalàdelaSalut

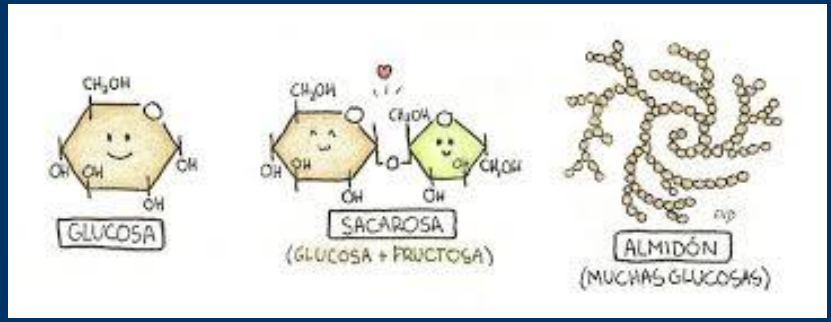
Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Institut Català de la Salut

www.vhebron.net

DIETA CETOGÉNICA Y SELECCIÓN DE EXCIPIENTES





Vall d'Hebron Hospital
InstitutCatalàdelaSalut

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Institut Català de la Salut

www.vhebron.net

Presentación del caso

Lactante varón de 8 meses que ingresa de forma programada para iniciar dieta cetogénica

Antecedentes patológicos:

- Epilepsia refractaria no filiada, de inicio neonatal precoz
- Tratamientos FAEs recibidos:
  - Piridoxina: sin mejoria
  - Vigabatrina y valproato
  - Levetiracetam y vigabatrina
  - Vigabatrina y retigabina (retirada por reacción adversa)
  - Actualmente: topiramato, vigabatrina, clobazam

Tratamiento y recomendaciones al alta

Alimentación:

- Ketocal 3:1 al 9,5% 6 tomas de 210 cc + 1 biberón mediodía triturado de zanahoria y patata
- Protovit 0,5 cc/día

Tratamiento:

- Topiramato 6 mg/ml suspensión oral (FM) 40mg – 50mg
- Vigabatrina (Sabrilex® 500 mg sobres) 300mg/12h
- Clobazam (Noiafren® 10 mg comp) 2,5mg/12h

Control glicemia, cetonemia capilar c/6h

Cetosis continua >3

Que es la dieta cetogénica?

DIETA CETOGÉNICA:

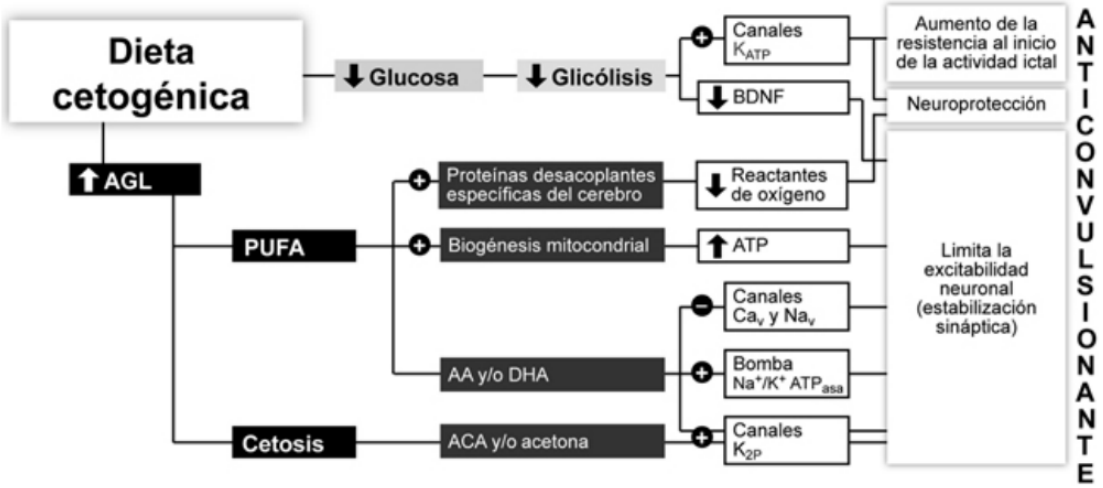
- Alimentación rica en grasas, baja en proteínas y baja en hidratos de carbono.

- Producción hepática de cuerpos cetónicos como sustrato alternativo a la glucosa para su uso energético, y como parte esencial para la biosíntesis de membranas celulares y lípidos en un cerebro en desarrollo.

- Es beneficiosa en patologías que cursan con alteración del metabolismo cerebral: el déficit del transportador de glucosa cerebral tipo 1 (GLUT1) y el déficit de piruvato deshidrogenasa (PDH), así como la epilepsia refractaria a fármacos.

Mecanismo de acción anticonvulsivante

Figura 1. Hipótesis sobre los posibles mecanismos anticonvulsionantes de la dieta cetogénica. AGL: ácidos grasos libres; PUFA: ácidos grasos poliinsaturados; AA: ácido araquidónico; DHA: ácido docosahexanoico; ACA: acetoacetona; K_{ATP}: canales de K^+ dependientes de ATP; BDNF: factor neurotrófico derivado de cerebro; Ca_V y Na_V: canales de Ca^{2+} y Na^+ dependientes de voltaje; K_{2P}: canales de K^+ de dos poros.



Pablos-Sánchez T. Experiencia en el tratamiento con dieta cetogénica de la epilepsia refractaria en la edad pediátrica. Rev Neurol 2014; 58(2):55-62

DIETA CETOGÉNICA:

- 90% grasas
- Proteínas: carnes ricas en grasas: salchichas, bacon, frankfurt…
- Bajo contenido en HC: tener en cuenta todas las fuentes de CH!! Frutas, verduras.... medicamentos, etc
- Dieta deficiente en vitaminas y minerales: suplementos multivitamínicos con minerales y calcio
- Duración de 2-3 años

✓ <u>Equipo multidisciplinar:</u> neurologos, enfermeras, dietistas, farmaceuticos

Dieta completa rica en lípidos y de bajo contenido en HC, a base de proteína de suero suplementada con AA y micronutrientes

KETOCAL 3:1

- Proporción lípidos respecto HC + proteínas es de 3:1
- Neutro
- Indicado: lactantes y niños < 6 años
- 0,66 Kcal/ml (9,5% P/V)
- Prot: 9% HC:4% Lip: 87%

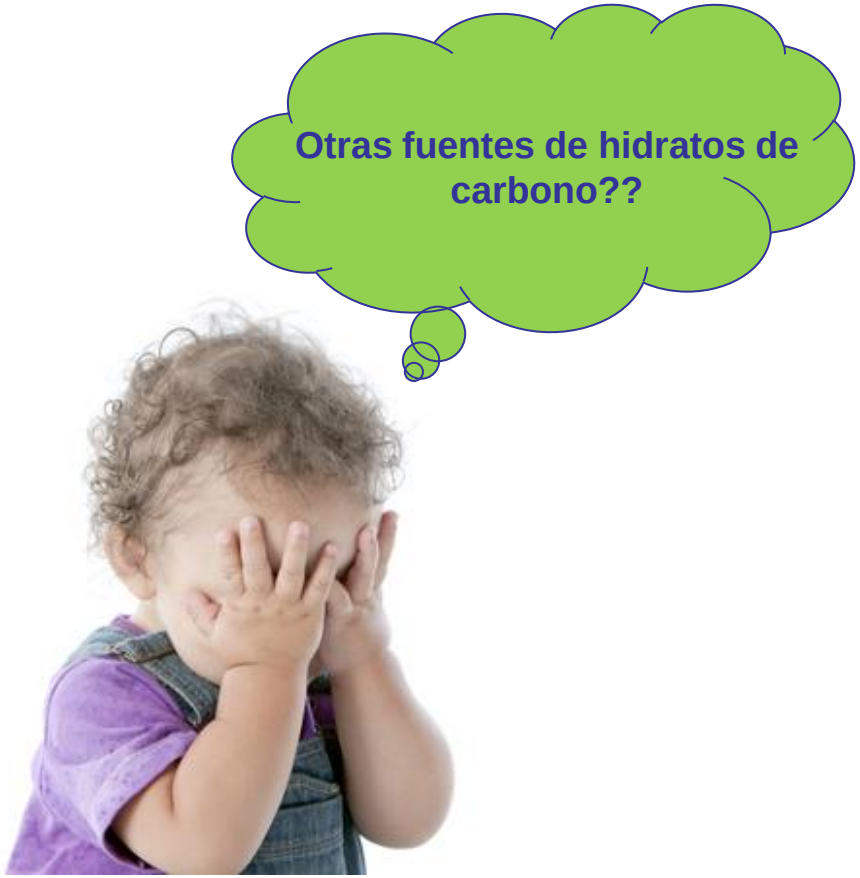
KETOCAL 4:1 y KETOCAL 4:1 LQ Multi Fibre* (lista para tomar)

- Proporción lípidos respecto HC + proteínas es de 4:1
- Neutro: niños a partir de un año / Vainilla: niños a partir de 3 años
- Indicado: niños de 1-10 años como única fuente de alimento, o como nutrición complementaria a partir de 10 años
- 1,46 Kcal/ml (20% P/V) 1 Kcal/ml (14,3% P/V) 1,5 Kcal/ml*
- Prot: 8,2% HC:1,6% Lip: 88,7% fibra alimentaria 1,5%
- LQ* Prot: 8% HC:2% Lip: 89% fibra alimentaria 1%

Evolución

A los 7 días del alta:

- Acuden a Soporte nutricional
- No consiguen cetonemia >3 a pesar de seguir la dieta



Dieta cetogénica y selección de excipientes

Carbohydrate Ingredients	Non-Carbohydrate Ingredients
Glycerin	Asulfamine potassium (AceK)
Maltodextrin	Aspartame
Magnasweet	Carboxymethylcellulose
Organic acids: ascorbic acid, citric acid, lactic acid	Cellulose
Propylene glycol	Hydroxymethylcellulose
Sugars: dextrose, fructose, glucose, lactose, sucrose, sugar, palm sugar, agave nectar, cane syrup, cane juice, honey	Magnesium stearate
	Microcrystalline cellulose
Sugar alcohols: erythritol, isomalt, glycerol, manitol, maltitol, sorbitol, xylitol	Polyethylene glycol
	Saccharine
Starches: cornstarch, hydrogenated starch hydrolysates (HSH), pregelatinized starch, sodium starch glycolate	Stevia (rebiana)

THE CHARLIE FOUNDATION

LOW CARB AND CARB-FREE

Tratamiento y recomendaciones al alta

Tratamiento:

- **Topiramato 6 mg/ml suspensión oral (FM) 40mg – 50mg**
- Vigabatrina (Sabrilex® 500 mg sobres) 300mg/12h
- Clobazam (Noiafren® 10 mg comp) 2,5mg/12h

Topiramato 100mg cp: **6 comp**

Metilcelulosa 1%: **10 ml**

Jarabe simple con conservantes: csp 100ml

Estabilidad: 60 dias, nevera

→ **Contiene lactosa 0,12g/comp = 0,1g/dia**

→ **Contiene sacarosa 0,72g/ml = 10,8g/día**

Tratamiento y recomendaciones al alta

Tratamiento:

- Topiramato 6 mg/ml suspensión oral (FM) 40mg – 50mg
- **Vigabatrina (Sabrilex® 500 mg sobres) 300mg/12h**
- Clobazam (Noiafren® 10 mg comp) 2,5mg/12h

Contiene povidona K30

Tratamiento y recomendaciones al alta

Tratamiento:

- Topiramato 6 mg/ml suspensión oral (FM) 40mg – 50mg
- Vigabatrina (Sabrilex® 500 mg sobres) 300mg/12h
- **Clobazam (Noiafren® 10 mg comp) 2,5mg/12h**

Contiene lactosa 0,07g/comp = 0,03g/dia

Cambio de formulación

Tratamiento:

- **Topiramato capsulas dispersables (Topamax® 50 mg) 50mg/12h**
- Vigabatrina (Sabrilex® 500 mg sobres) 300mg/12h
- Clobazam (Noiafren® 10 mg comp) 2,5mg/12h

Contiene sacarosa 0,14g/capsula = 0,28g/dia

Cambio de formulación

Tratamiento:

- **Topiramato capsulas (FM) 50mg/12h**
- Vigabatrina (Sabrilex® 500 mg sobres) 300mg/1
- Clobazam (Noiafren® 10 mg comp) 2,5mg/12h

Topiramato 100mg cp: 50 comp

Excipiente:

Celulosa microcristalina csp 100 caps

Estabilidad: 90 dias, temperatura ambiente

Puede abrir la capsula, diluir con agua y administrar inmediatamente

Contiene lactosa 0,12g/comp = 0,12g/dia

Materia prima disponible!

Evolución

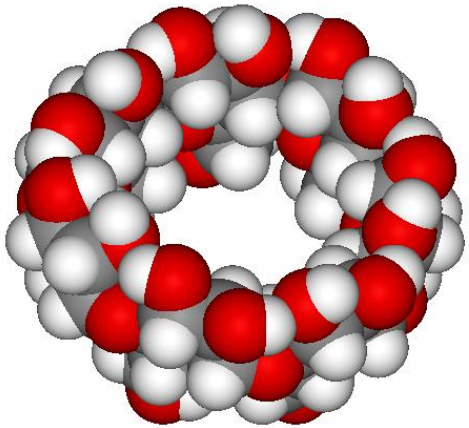
A los 40 días del cambio a cápsulas:

- Mejoría en los controles
- Cetonemia >3
- Convulsiona menos

TAKE HOME MESSAGE

- ✓ DIETA CETOGÉNICA – INDIVIDUALIZACIÓN DEL MEDICAMENTO
- ✓ OTRAS FUENTES DE HIDRATOS DE CARBONO – EXCIPIENTES “PERMITIDOS”
- ✓ PREVISION MEDICAMENTOS EN SITUACIONES DE URGENCIA

FORMULACIÓN ESTÉRIL INTRATECAL: CICLODEXTRINA



Vall d'Hebron Hospital
InstitutCatalàdelaSalut

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Institut Català de la Salut

www.vhebron.net

Presentación del caso

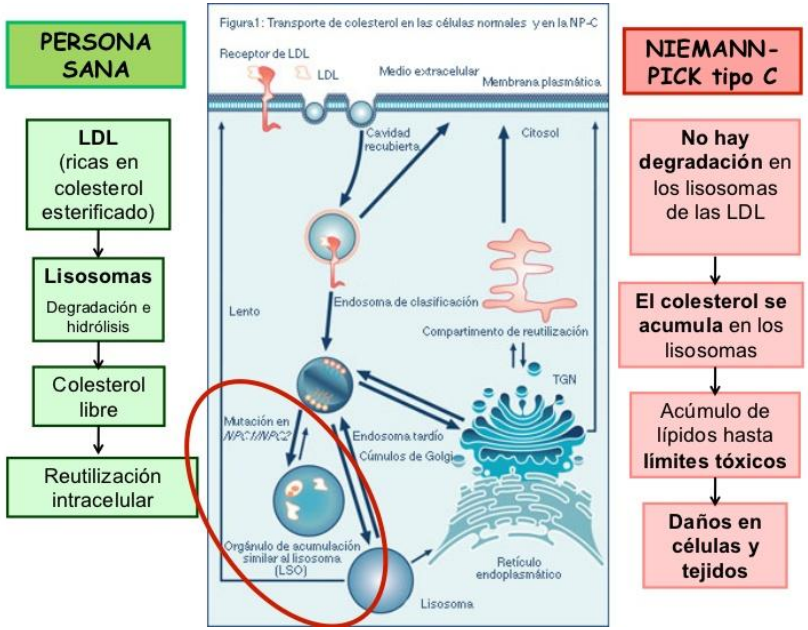
Niña de 1 año de edad que ingresa para estudio de hepatoesplenomegalia y trombocitopenia

- Afectación del oído interno bilateral y retraso en las adquisiciones, por lo que se deriva a neurología para estudio de metabolopatia.
- Confirmación diagnostica de enfermedad de Niemann Pick tipo C (NPDC) a los 21 meses de edad.
- A los 22 meses de edad inicia tratamiento con miglustat (Zavesca®)
- 5 meses después, debido a la falta de respuesta, se decide probar la administración de hidroxipropil-beta-ciclodextrina

Que es la NPDC?

- Enfermedad neurodegenerativa de herencia autosómica recesiva.
- Puede presentarse desde el periodo neonatal hasta la edad adulta.
- Engloba dos genotipos relacionados con mutaciones en el gen NPC1 y en el gen NPC2, que conlleva una acumulación de colesterol no-esterificado y glicolípidos en el sistema lisosomal.

- El 85% de los pacientes presentan hepatoesplenomegalia y alteraciones neurológicas (ataxia, disfagia, deterioro cognitivo,…)
- Pronóstico variable, siendo la forma más grave la que se presenta en los dos primeros años de vida.



Que es la NPDC?

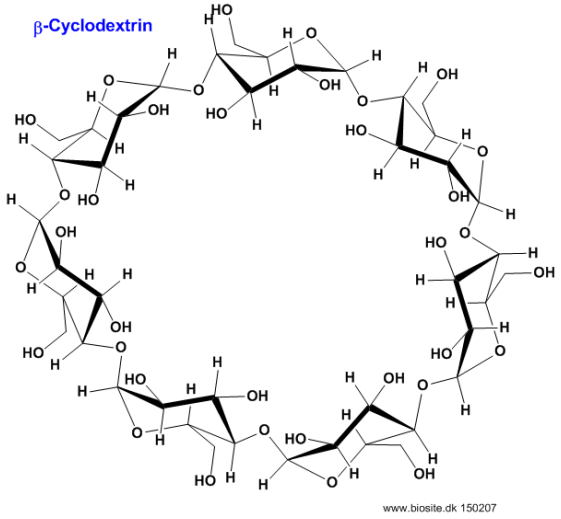
- Actualmente no existe ningún tratamiento capaz de detener o revertir el curso de NPDC
- La terapia se basa en el **tratamiento sintomatico** y la adminstración de **miglustat** (inhibidor de la glucosilceramida sintasa: inhibe la sintesis de glicolípidos y la acumulación de gangliósidos GM2, GM3, glucosilceramida, lactosilceramida)
- Estudios en animales y la utilización puntual en humanos sugieren que la **hidroxipropil-beta-ciclodextrina** puede minimizar los daños neurologicos de NPDC

addiandcassi.com

Que es la HPBCD?

HIDROXIPROPIL-BETA-CICLODEXTRINA:

- Designado medicamento huérfano por FDA (2010) y EMA (2013) en el tratamiento de la enfermedad de Niemman Pick tipo C (NPDC)
- Compuestos macrocíclicos de unidades de glucosa, altamente solubles en agua, que forman una cavidad interna apolar



- Capacidad de disminuir la acumulación de colesterol en la célula.
- **No atraviesa la barrera hematoencefálica!**

Como conseguimos la HPBCD?

Antes de iniciar tratamiento:

- La Dirección del Hospital aprobó la utilización de HPBCD intratecal: Comité que evalúa utilización de fármacos en indicaciones no autorizadas.
- Los tutores del paciente firmaron el consentimiento informado.

Que presentación del medicamento?

- Trappsol® Cyclo™ 250 mg/ml vial 100ml

Como conseguimos la HPBCD?

Adquisición de Trappsol® Cyclo™:

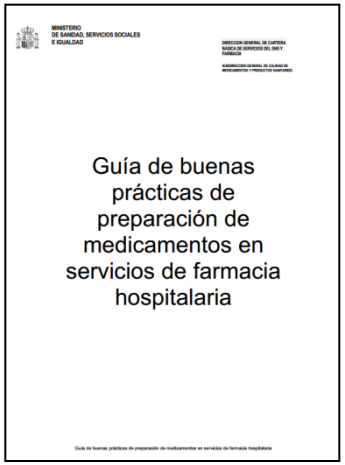
- Se solicitó la importación a través de la Agencia Española del Medicamento (Gestión de medicamentos en situaciones especiales)
- Confirmación de suministro por parte del laboratorio distribuidor en Europa (Medical Need Europe AB)

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

Elaboración HPBCD intratecal: GBPP

MATRIZ PREPARACIONES ESTÉRILES	
Proceso de preparación	
• Mezclas de más de 3 medicamentos diferentes. • Preparaciones que requieran más de 3 pinchazos en el contenedor final. • Mezclas que requieran filtros u otros dispositivos especiales durante su preparación/administración • Preparaciones que requieran cálculos complejos para determinar la dosis y concentración que impliquen conversión de unidades (mg-mmol, mg-%). Se incluyen las mezclas individualizadas que requieran cálculos para determinar dosis en el paciente (mg/m^2, dosis/kg, AUC, mcg/Kg/h) • Procesos en los que se forma espuma, o existe riesgo de inestabilidad fisicoquímica (luz, O_2), precipitación, turbidez, degradación pH-dependiente, solubilización dificultosa o lenta, coloraciones, separación de fases. • Reconstitución-dilución unitaria dificultosa que dura más de 20 minutos.	C
• Mezclas de 3 medicamentos diferentes. • Preparaciones que requieran 3 pinchazos en el contenedor final. • Mezclas a partir de medicamentos liofilizados y concentrados que requieren cálculos 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. • Reconstitución-dilución unitaria dificultosa que dura 10-20 minutos.	B
• Mezclas de 2 medicamentos diferentes. • Preparaciones que requieran 1 ó 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. • Reconstitución-dilución unitaria dificultosa que dura menos de 10 minutos.	A
Vía de administración de la preparación	
• Intratecal.	D
• Intraocular (intravítrea, intracameral), intravenosa central, epidural.	C
• Intravenosa periférica, intramuscular, subcutánea, intradérmica, intrapleural, intralesional, intraperitoneal, intraarticular, inhalada, nebulizada.	B
• Oftálmica tópica, ótica tópica, intravesical, oral, rectal, tópica.	A
Perfil de seguridad del medicamento	
• Potencialmente letales en caso de sobredosis. • Vesicantes, irritantes, corrosivos, con potencial mutagénico, carcinogénico o infeccioso.	C
• Estrecho margen terapéutico. • Alta incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración. • Medicamentos de ensayo clínico o de especial control médico (opiáceos).	B
• Demás (sin potencial tóxico, amplio margen terapéutico y baja incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración)	A
Cantidad de unidades preparadas	
• Más de 25 unidades/lote	C
• Entre 25 y 3 unidades/lote	B
• 1 ó 2 unidades	A
Susceptibilidad contaminación microbiológica	
• Transferencia de productos mediante sistemas abiertos. • Elaboración a partir de productos no estériles, contenedores o sistemas de transferencia no estériles y que requieren esterilización terminal al final de la mezcla.	D
• Sustancias altamente susceptibles de contaminación microbiológica que se administran en infusión más de 8h. • Preparación de colirio sin conservantes en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera abierto).	C
• Sustancias altamente susceptibles de contaminación microbiológica para administrar en menos de 8 horas. • Preparaciones cuya duración de administración es superior a 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). • Preparaciones de bajo riesgo de contaminación para ser administradas en menos de 1 hora desde la preparación. • Preparaciones cuya duración de administración es inferior a 24 horas.	A
Distribución de la preparación	
• Uso exclusivo para otros hospitales.	C
• Uso combinado (para el hospital que lo prepara y para otros hospitales).	B
• Uso exclusivo para el hospital que lo prepara.	A

NIVEL DE RIESGO Y REQUISITOS DE LA PREPARACIÓN / CONSERVACIÓN		
Nivel de riesgo	**Requisitos de preparación**	**Requisitos de conservación** [1]
Si el conjunto de letras contiene al menos una D, la preparación se considera una **preparación de riesgo alto**	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca)	• 24 horas / temperatura ambiente • 3 días / frigorífico (2 ˚C – 8 ˚C) • 45 días / congelador (≤ -20 ˚C) • 90 días / liofilizado
Si el conjunto de letras contiene al menos una C o tres o más B (y no contiene ninguna D), se considera una **preparación de riesgo medio**.	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca)	• 30 horas / temperatura ambiente • 9 días / frigorífico (2 ˚C – 8 ˚C) • 45 días en congelador (≤ -20 ˚C) • 90 días liofilizado
Si el conjunto de letras contiene menos de tres B (ninguna C ni D) se considera una **preparación de riesgo bajo**.	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca)	• 48 horas / temperatura ambiente • 14 días / frigorífico (2 ˚C – 8 ˚C) • 45 días / congelador (≤ -20˚C) • 90 días liofilizado
	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar sin ambiente controlado.	• 12 horas / temperatura ambiente • 24 horas / frigorífico (2 ˚C – 8 ˚C) • 7 días / congelador (≤ -20˚C)
	Unidad de enfermería en planta, sin ambiente controlado.	• 1 hora / temperatura ambiente, • 1 hora / frigorífico (2 ˚C – 8 ˚C) • No congelar

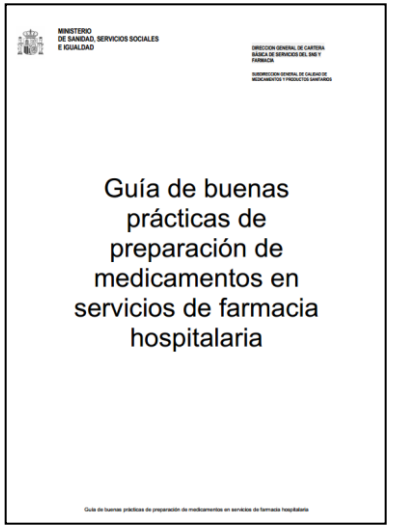

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

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

Elaboración HPBCD intratecal

Recomendaciones GBPP:

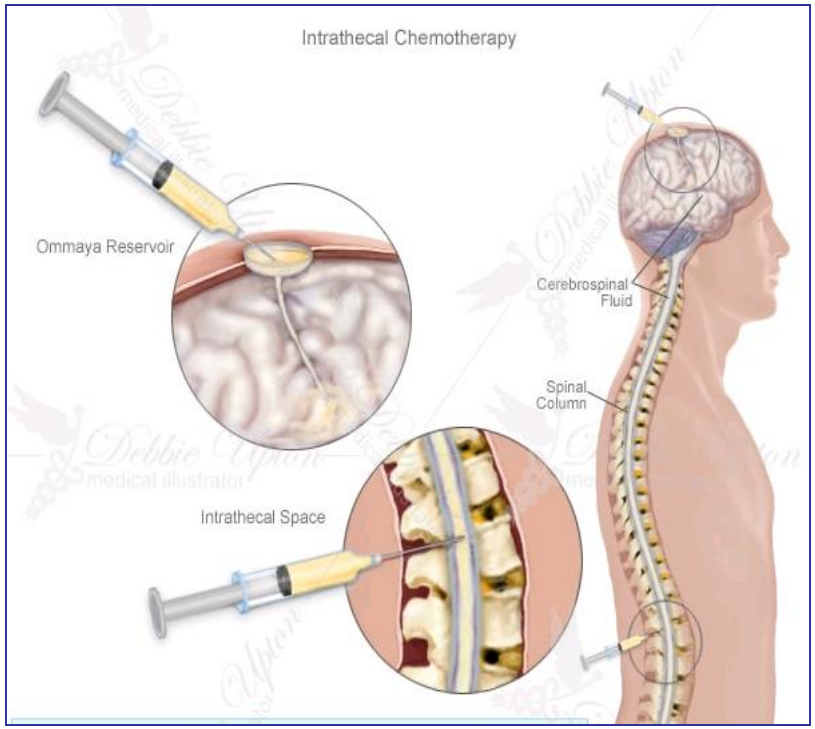
- Preparación de riesgo alto
- Preparación en el Servicio de Farmacia
- Cabina de Flujo Laminar Horizontal (ISO Clase 5) con entorno controlado
- Garantizar preparación estéril y libre de pirógenos



Elaboración HPBCD intratecal

Preparación intratecal: Inyección espacio subaracnoideo para acceder SNC o conseguir niveles altos de fármaco en el LCR

- Tejido nervioso→ Sensible a agresiones físicas y químicas



Elaboración HPBCD intratecal

El volumen del LCR no es proporcional a la edad ni al peso

	Volumen LCR (ml)
Adultos	130±30 ml
Niños mayores	100±20 ml
Niños pequeños	80±20 ml
Lactantes	50±10 ml

Se considera seguro admin vol pequeño (<3ml) en 1-2 minutos

se d … nas de flujo
tipo … de productos

emos … ármaco es
epar … le filtros

sm/r

CR (

✓**Volumen** entre 2-5 ml.

✓**Excipientes**: sin conservantes, antioxida … lizantes.

Evitar **excipientes neurotóxicos**:

- Alcohol bencílico
- Clorobutanol
- Metabisulfito sódico
- Parabenos?

Se **recomienda ausencia** de

Conservantes

Antioxidantes

Solubilizantes

Elaboración HPBCD intratecal

- ✓ En función de la dosis prescrita se diluye el volumen necesario de Trappsol® Cyclo™ (previa filtración por **filtro de 0,22 µm**) con **SSF 0,9%** hasta llegar a un volumen final de **3 ml**

Presentación	Osmolalidad (mOsm/kg)	pH
Trappsol® Cyclo™ 250mg/ml	312	6,6
HPBCD 175mg/3ml	284	5,7
HPBCD 325mg/3ml	286	5,8

Estabilidad: 8 horas, TA y PL

Evolución

A los 2 años y 3 meses de edad inicia HPBCD intratecal:

- Dosis inicial de **175 mg**, que se augmenta gradualmente durante 6 meses
- Dosis final de **325 mg**

ADMINISTRACIÓN:

✓Cada 15 días en el hospital de día polivalente pediátrico del hospital

✓Antes de administrar se retira 3ml de LCR, que se analiza (los parametros bioquimicos del LCR se mantienen estables y en ningún caso se detecta ningún agente infeccioso)

✓La paciente no manifestó ningún efecto adverso relacionado con su administración

Evolución

- ✓ Se han administrado 40 inyecciones intratecales de HPBCD
- ✓ La sintomatologia mejora con las primeras dosis
- ✓ Se objetiva estancamiento en la progresión durante los primeros meses
- ✓ A partir de los 6 meses presenta deterioro progresivo

TAKE HOME MESSAGE

- ✓ LA HPBCD INTRATECAL ES UN TRATAMIENTO SEGURO
- ✓ PREPARACIÓN EN SERVICIO FARMACIA
- ✓ CONSIDERACIONES FORMULACIÓN INTRATECAL

¡MUCHAS GRACIAS

POR VUESTRA ATENCIÓN!

FÓRMULAS PEDIÁTRICAS EN EL FORMULARIO NACIONAL

Mª Luisa Tarno Fernández

SYMPOSIUM FORMULACIÓN PEDIÁTRICA
22 ABRIL 2016 SEVILLA

GRUPO DE TRABAJO

Farmacéuticos expertos de la SEFH

Convoca y coordina DICM de la AEMPS

- 1ª reunión presencial 30 nov 2015
- 2ª reunión web conference mayo 2016

CRITERIOS PARA LA INCLUSIÓN DE FÓRMULAS PEDIÁTRICAS

- RELEVANCIA TERAPÉUTICA
- SEGURIDAD
- CALIDAD

CRITERIOS PARA LA INCLUSIÓN DE FÓRMULAS PEDIÁTRICAS

- El principio activo **no se encuentra comercializado en España** en una forma farmacéutica adecuada para el uso en niños

- Se valorará el **grado de evidencia** del empleo del principio activo en niños en la indicación habitual

- Se revisarán los **efectos secundarios y contraindicaciones**. Se tendrá en cuenta si existen notificaciones de farmacovigilancia que afecten al principio activo

Se priorizarán aquellas fórmulas elaboradas a partir de **materia prima.** Se verificará la existencia de monografía en la Farmacopea Europea

Se establecerá la **estabilidad química** de la fórmula a través de estudios publicados

Se aportará los datos de **pH y osmolaridad** si se dispone de ellos

Se tendrán en cuenta los estudios que avalen la **estabilidad microbiológica** de la fórmula y **estudios de farmacocinética** si estos existiesen

En el caso de formas farmacéuticas no estériles orales líquidas, en ausencia de estudios microbiológicos, se tendrá en cuenta el documento "**Período de validez y caducidad de formas farmacéuticas no estériles orales líquidas**" Grupo Farmacotecnia

Excipientes:

Se valorará si existe una formulación sin excipientes con problemas de seguridad en el grupo de edad al que va dirigida la fórmula. Si no es así, valorar la relación beneficio/riesgo en relación a las necesidades clínicas. Algunas fuentes a tener en cuenta:

-Circular 2/2008 Información sobre los excipientes en el etiquetado, prospecto y ficha técnica de los medicamentos de uso humano.

-Step database. European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI)

-European Study of Neonatal Exposure to Excipients (ESNEE)

- En caso de la existencia de varias fórmulas para un mismo principio activo se valorará la dosificación, forma farmacéutica, idoneidad de los excipientes, simplicidad de la elaboración, coste, conservación y aceptación.

CANDIDATOS

RANITIDINA

AGUA CONSERVANS

CAPTOPRILO

ESPIRONOLACTONA

URSODEXOSICOLICO

FUROSEMIDA

ENALAPRIL

CRITERIOS AEMPS

Necesidad terapéutica
Valor añadido

Muchas gracias

CONTROL DE CALIDAD de CÁPSULAS con BAJA Dosificación. INFLUENCIA del pH en los VEHÍCULOS Orales

Vicente Merino Bohórquez
UGC de Farmacia. H. U. Virgen Macarena
Grupo de Farmacotecnia. SEFH.

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

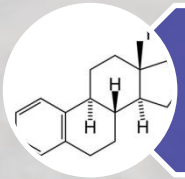
DIRECCION GENERAL DE CARTERA
BÁSICA DE SERVICIOS DEL SNS Y
FARMACIA

SUBDIRECCION GENERAL DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Etinilestradiol en cápsulas de gelatina duras

Prescripción de etinilestradiol 10 µg cápsulas→ Endocrionología Pediátrica



Estrógeno muy potente derivado del estradiol

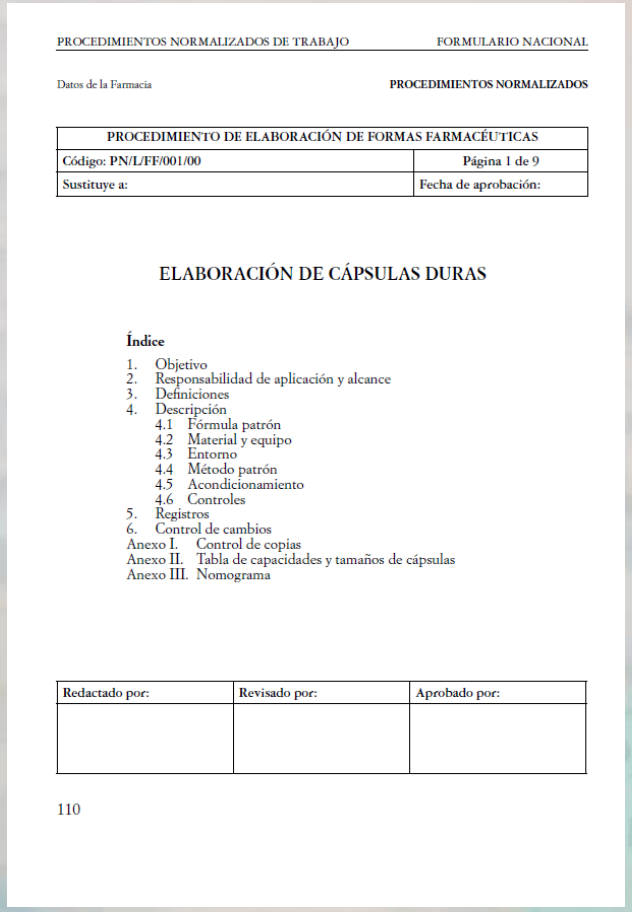
Activo por vía oral

Indicado para el tratamiento del retraso puberal (hipogonadismo femenino)

Dosis de inicio 2,5-5 µg/día con incrementos de hasta 25 µg/día a los 2,5 años desde el inicio

Cañete-Estrada R, Mata-Rodriguez C, Aguilar-Quintero M. Retraso puberal. Hipogonadismos. Protoc diagn ter pediatr. 2011;1:205-17.

PNT Etinilestradiol



PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE TRABAJO — FORMULARIO NACIONAL

Datos de la Farmacia — **PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS**

PROCEDIMIENTO DE ELABORACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS	
Código: **PN/L/FF/001/00**	Página 1 de 9
Sustituye a:	Fecha de aprobación:

ELABORACIÓN DE CÁPSULAS DURAS

Índice

1. Objetivo
2. Responsabilidad de aplicación y alcance
3. Definiciones
4. Descripción
   - 4.1 Fórmula patrón
   - 4.2 Material y equipo
   - 4.3 Entorno
   - 4.4 Método patrón
   - 4.5 Acondicionamiento
   - 4.6 Controles
5. Registros
6. Control de cambios

Anexo I. Control de copias
Anexo II. Tabla de capacidades y tamaños de cápsulas
Anexo III. Nomograma

Redactado por:	Revisado por:	Aprobado por:

110

Validación de PNT EE cápsulas 10 µg

- Con 3 elaboradores distintos
- Elaboración de 3 lotes
- Aplicación de los criterios RFE 2.9.40
- Optimización de la formulación

Control Calidad: aparatos

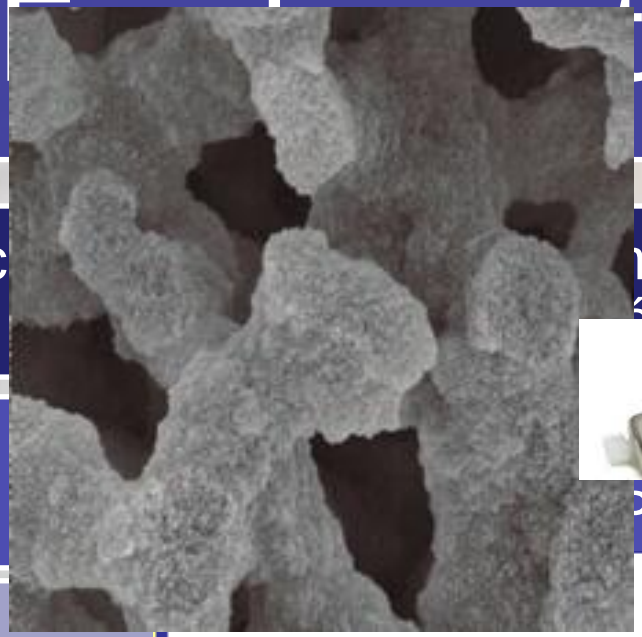
Cromatógrafo de líquidos con detector UV-DAD (Agilent® Infinity 1260)

Balanza Microanalítica (Mettler ® Toledo)

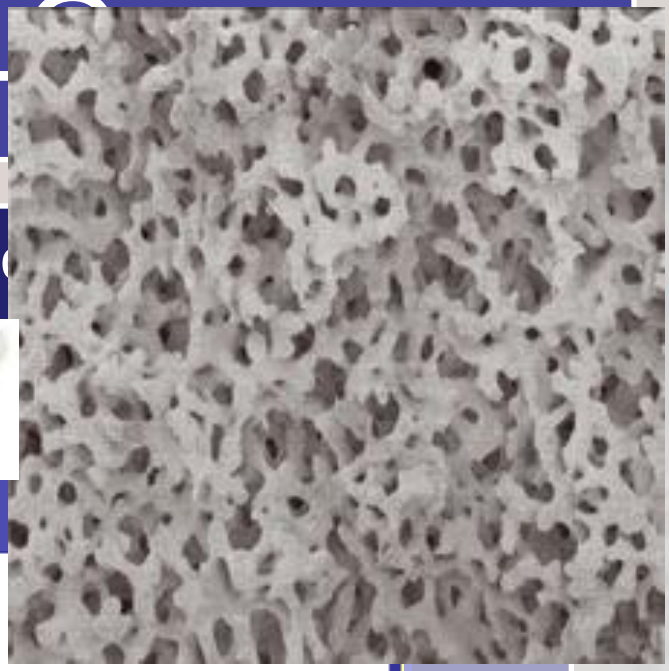
tos HPL

Téc

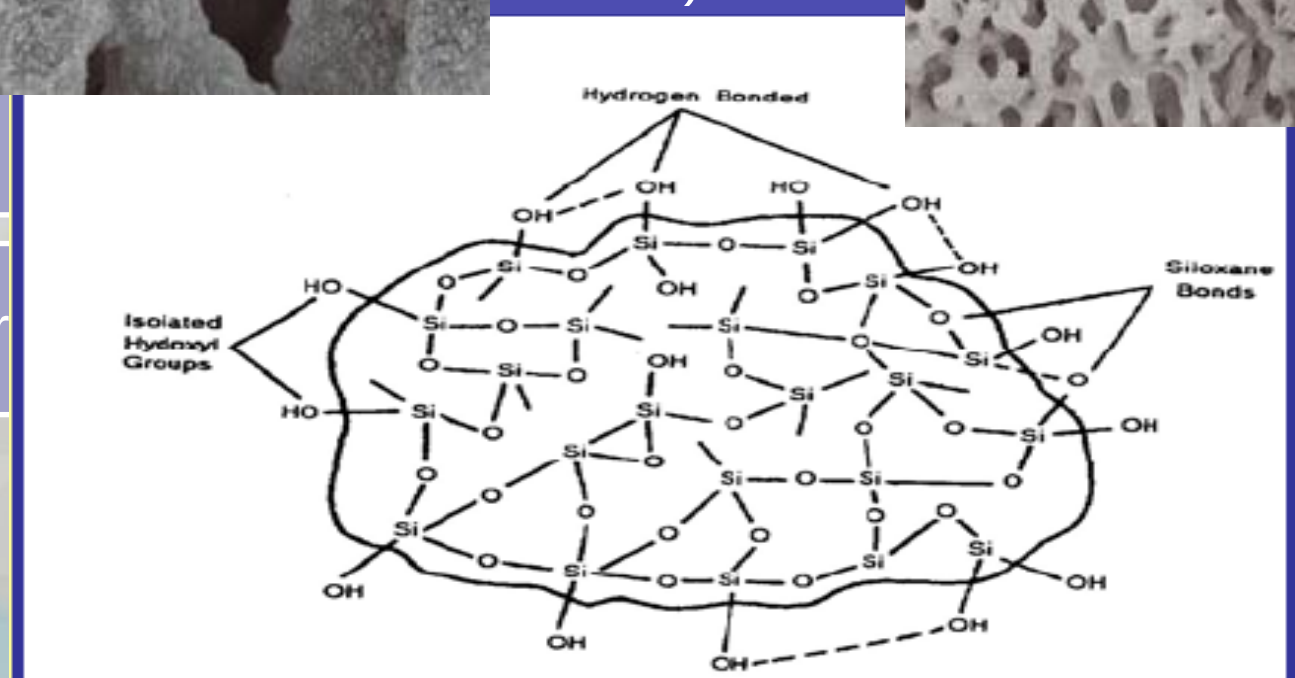
noléculas orgáni



PLC-RP)

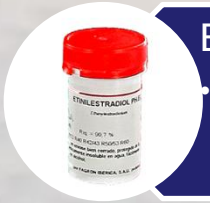


Per



A

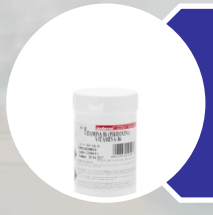
Materia Prima



Etinilestradiol (DCI):

- Especificaciones USP 34:
  - Riqueza → 97-102% de $C_{20}H_{24}O_2$ con respecto sustancia seca.
  - Fagron Ibérica S.A.U.→Certificado GMP/PhEur **R=99.9% m/m.**

Celulosa microcristalina 101 (PhEur)



Riboflavina (PhEur)

Cápsulas gelatina duras amarillas nº 4 (PhEur)

- Colorantes (cumple Directiva 231/2012/CE, 2009/35/CE. Libre BSE/TSE)

Proceso de Elaboración

Proceso de dilución ("prezmecla"): mortero y pistilo.

- Pesar: 0,1 g de EE + 0,1 g Riboflavina + 19.8 g de CM→ Mezclar
- Concentración EE: 5 mg/g de mezcla

Elaboración de la mezcla: mortero y pistilo.

- Pesar 0,2 g de premezcla + 6,8 de CM→ Mezclar
- Concentración EE: 1 mg en 7 g de Mezcla

Elaboración de las cápsulas[1]: capsulador manual y barredor

- Introducir los 7 g de la mezcla en el capsulador con 100 cáps. nº 4
- Cantidad EE: 10 µg/cápsula (70 mg de contenido por cápsula)

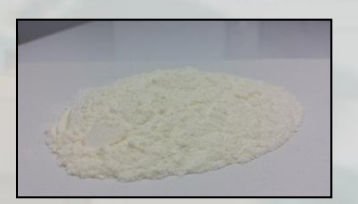
[1]Procedimiento elaboración cápsulas duras según FN (PN/L/FF/001/00, Formulario Nacional 1ª Edición)

Control analítico: puntos críticos

Operación de mezclado

Premezcla (5 mg/g)

- Control analítico



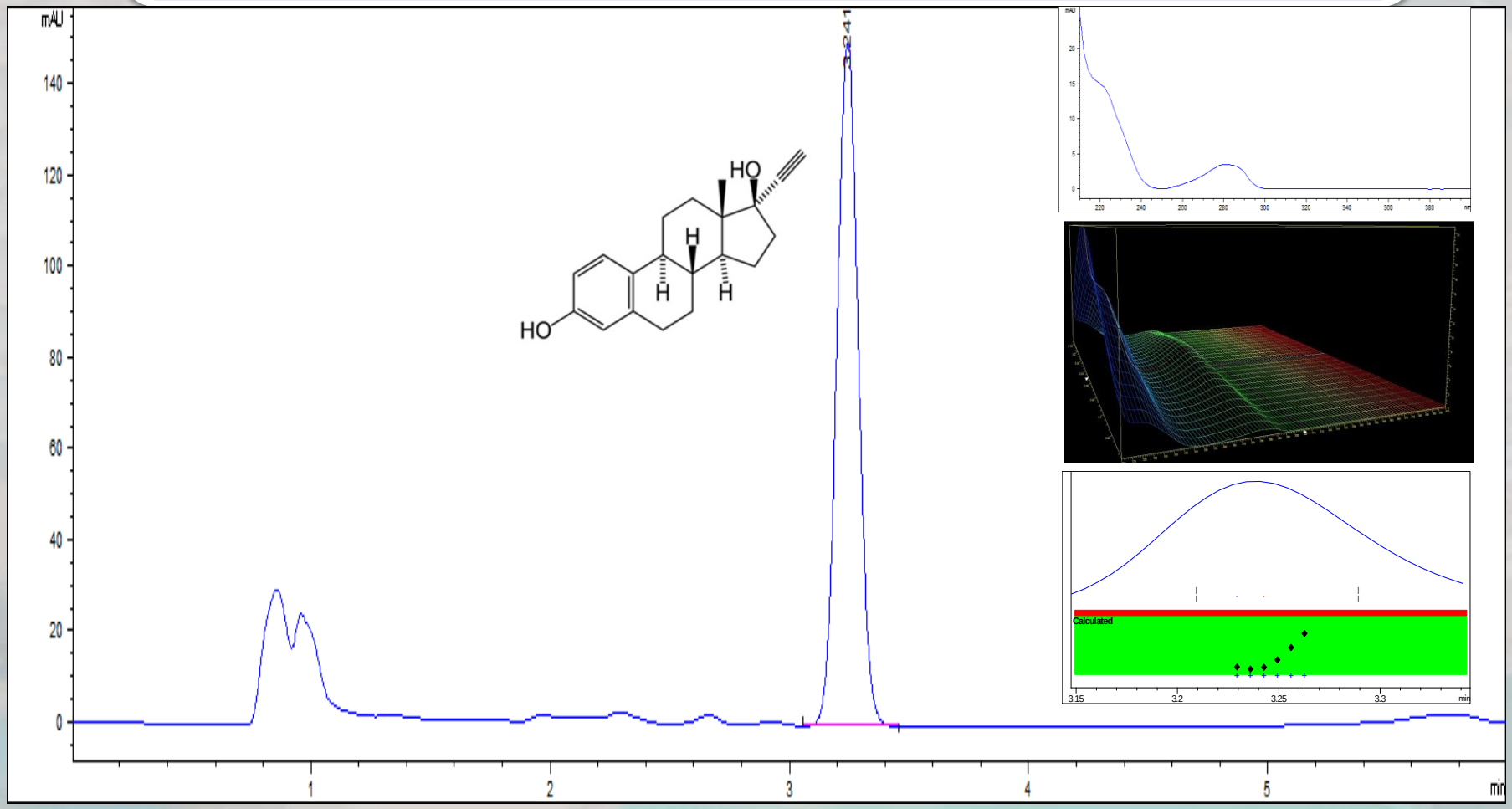
Mezcla para encapsular (1 mg en 7 g)

- Control analítico

Cápsulas de etinilestradiol 10 µg

- Control analítico

Condiciones cromatográficas y validación



The United States Pharmacopeia, 34nd rev., and The national formulary, 29th ed.Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2011:pag. 3022-24.

Aplicación criterios RFE 2.9.40

Tabla 2.9.40.-1. – *Aplicación de los ensayos de uniformidad de contenido (UC) y de variación de masa (VM) a las distintas formas farmacéuticas*

Forma farmacéutica	Tipo	Subtipo	Dosis y proporción de sustancia activa	
			≥ 25 mg y ≥ 25 por ciento	< 25 mg o < 25 por ciento
Comprimidos	sin recubrir		VM	UC
	recubiertos	recubiertos con película	VM	UC
		otros	UC	UC
Cápsulas	duras		VM	UC
	blandas	suspensiones, emulsiones, geles	UC	UC
		disoluciones	VM	VM
Sólidos en envases unidosis	un solo componente		VM	VM
	múltiples componentes	disoluciones liofilizadas en el envase final	VM	VM
		otros	UC	UC
Disoluciones contenidas			VM	VM
Otros			UC	UC

Uniformidad de contenido

- **FF sólidas:** valorar individualmente 10 unidades→ Valor aceptación

$$VA = |M - X| + ks$$

X→media de los contenidos individuales en % de la **cantidad declarada (T)**

k→ cte. de aceptabilidad:

- **Si nº unidades es 10 → 2,4**
- Si nº unidades es 30 → 3,0

s→ desviación típica de la muestra

M→ **Valor de referencia** cuya aplicación depende de T (cantidad declarada en la etiqueta en el momento de fabricación):

Caso 1→ T ≤101.5 %

Caso 2→ T >101.5%

→ Cumple si VA< 15 y el contenido medio EE→ 90-115%

Cálculo Valor Aceptación

VALOR DE REFERENCIA (M)		
M (caso 1) A aplicar cuando T≤101.5%	Si 98,5%≤X≤101,5%→	M=X (VA=ks)
	Si X<98,5%→	M=98.5% (VA=98.5-X+ks)
	Si X>101.5%→	M=101.5% (VA=X-101.5+ks)

Variación de masa

- Procedimiento:

a) Pesar individualmente 10 cápsulas de forma exacta (preservando identidad)
b) Vaciar el contenido de cada cápsula
c) Pesar individualmente las cubiertas vacías de forma exacta
d) Calcular la masa neta por diferencia de masa (llena-vacia)
e) Calcular el valor de aceptación→ idem UC.
f) Calcular el contenido de sustancia activa de cada cápsula a partir de la masa de producto retirado de las cápsulas individuales y del resultado de la valoración.

$$X_i = w_i * A/W$$

X_i: contenido individual de cada cápsula %
w_i: masa individual de las unidades analizadas
A: contenido en sustancia activa (%) de cada cápsula analizada
W: masa media de las cápsulas individuales

Control del proceso

Caps llena (mg)	Casp. Vacía (mg)	Contenido (mg)	Unif. Contenido % Contenido (analizado)	VARIACIÓN MASA $X_i = w_i * A/W$
105.1	41	64.1	77.24	71.85
111.8	41.3	70.5	86.37	88.37
111.3	40.6	70.7	85.47	87.69
111.4	40.3	71.1	86.50	89.25
109	40	69	83.55	83.65
109.7	40.1	69.6	81.17	81.98
107.2	40.6	66.6	81.36	78.63
106	38.9	67.1	78.59	76.53
111.7	40.1	71.6	87.92	91.35
109.1	40.3	68.8	84.45	84.31
	MEDIA	W=68.91	83.26	83.36
90-115%	NO CUMPLE	S	3.56	6.20
	NO CUMPLE			0.02

Solución: pesar un exceso del 10% en EE.

Optimización de la fórmula

Caps llena (mg)	Casp. Vacía (mg)	Contenido (mg) (w_i)	% Contenido (analizado)	$X_i = w_i * A/W$
109	40.9	68.1	95.70	92.24
112.2	40.6	71.6	101.16	102.52
	MEDIA	W=70.65	**100.50**	**100.55**
90-115%	CUMPLE	S	2.41	5.13
L1<15	CUMPLE	Valor Aceptación	**5.79**	**12.33**

Análisis	Premezcla (% R)	Mezcla (% R)
ZONA		.98
ZONA		.85
ZONA		.27
ZONA		.46
ZONA		.75
MEDIA	98.31	98.06

Conclusiones

Se ha demostrado que en dosificaciones pequeñas añadir un exceso nos ayuda a cumplir con los atributos de calidad exigidos.

En elaboración es necesario identificar puntos críticos para un buen control del proceso.

Son necesarios más estudios que validen los Procedimientos Normalizados Trabajo de formulaciones que tengan un mayor impacto asistencial.

Influencia del pH en los vehículos orales: ¿Realmente son importantes los excipientes?

Merino-Bohórquez V*, García Palomo M**, Portillo Vázquez S*, Murillo Izquierdo M*, Ávila Álvarez JR*, Cameán Fernández M*.

*UGC de Farmacia. H.U. Virgen Macarena. Sevilla.

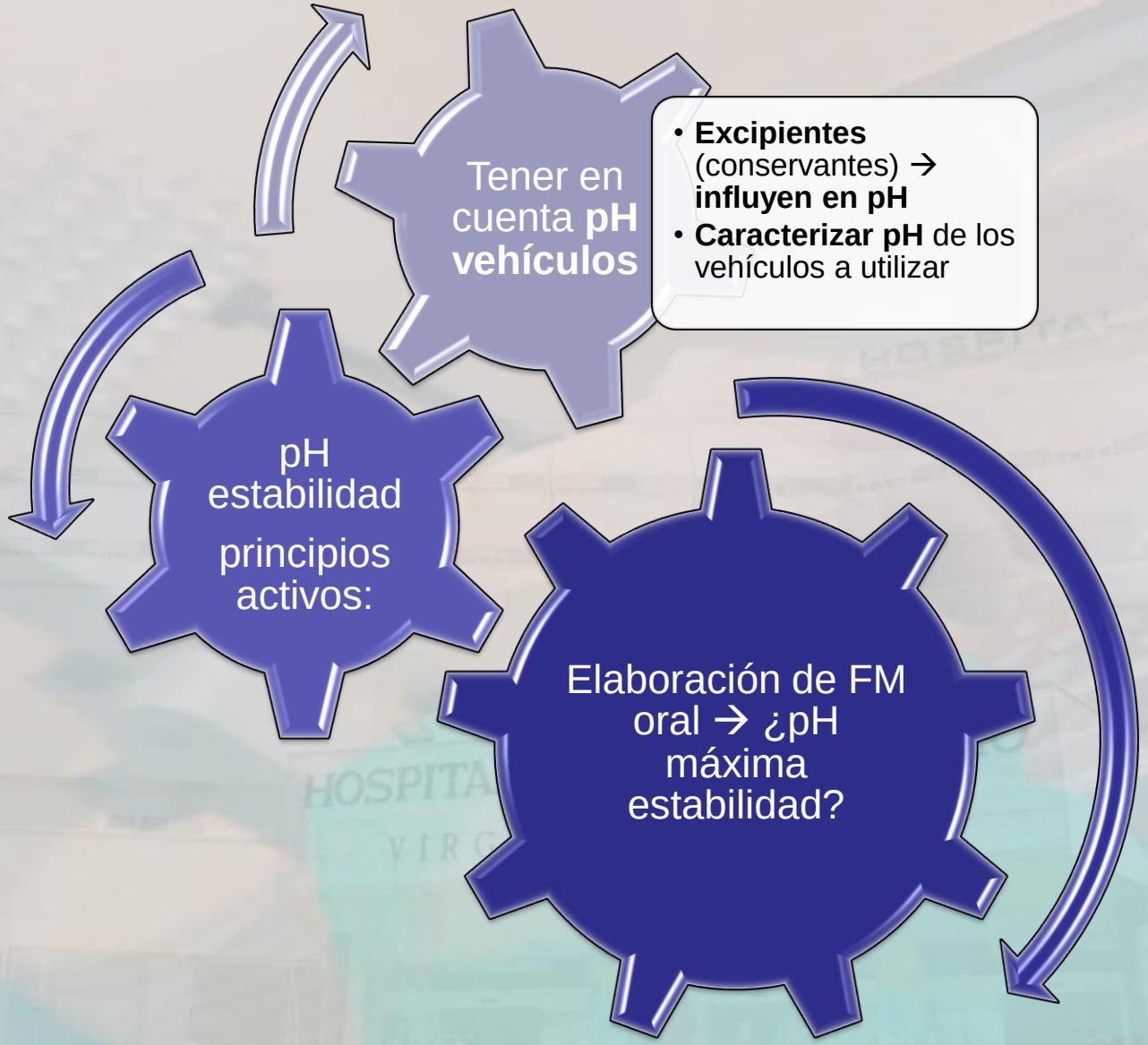
** Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

El pH como parámetro crítico

Elaboración de formulación líquida oral

¿pH máxima estabilidad principio activo?

Objetivo


Tener en cuenta **pH vehículos**
• **Excipientes** (conservantes) → **influyen en pH**
• **Caracterizar pH** de los vehículos a utilizar
pH estabilidad principios activos:
Elaboración de FM oral → ¿pH máxima estabilidad?

pH de estabilidad de principios activos

Principio activo	Intervalo pH estabilidad
Midazolam	2.5-3.7
Propranolol	2.8-4.0
Hidralazina	3.0-5.0
Flecainida	3.8-4.8
Clonidina	3.5-5.5
Ranitidina	6.7-7.5
Furosemida	7.0-10.0
Fenobarbital	9.2-10.2

The United States Pharmacopeia, 34nd rev., and The national formulary, 29th ed.Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2011.

Material y método (I)

- Se elaboraron cuatro lotes de cinco tipos vehículos líquidos orales:

Jarabe simple (64 partes sacarosa/36 partes de agua)

Jarabe simple **con conservantes parahidroxibenzoato de metilo y propilo** (**Nipagin® BASE al 0.06% p/v y Nipasol® BASE 0.04%**)

Jarabe simple **con conservantes parahidroxibenzoato de metilo sódico y propilo sódico** (**Nipagín® SÓDICO 0.06% p/v y Nipasol® SÓDICO 0.04% p/v**)

Solución de sorbitol CON conservante (sorbato potásico 0.15 % p/v)

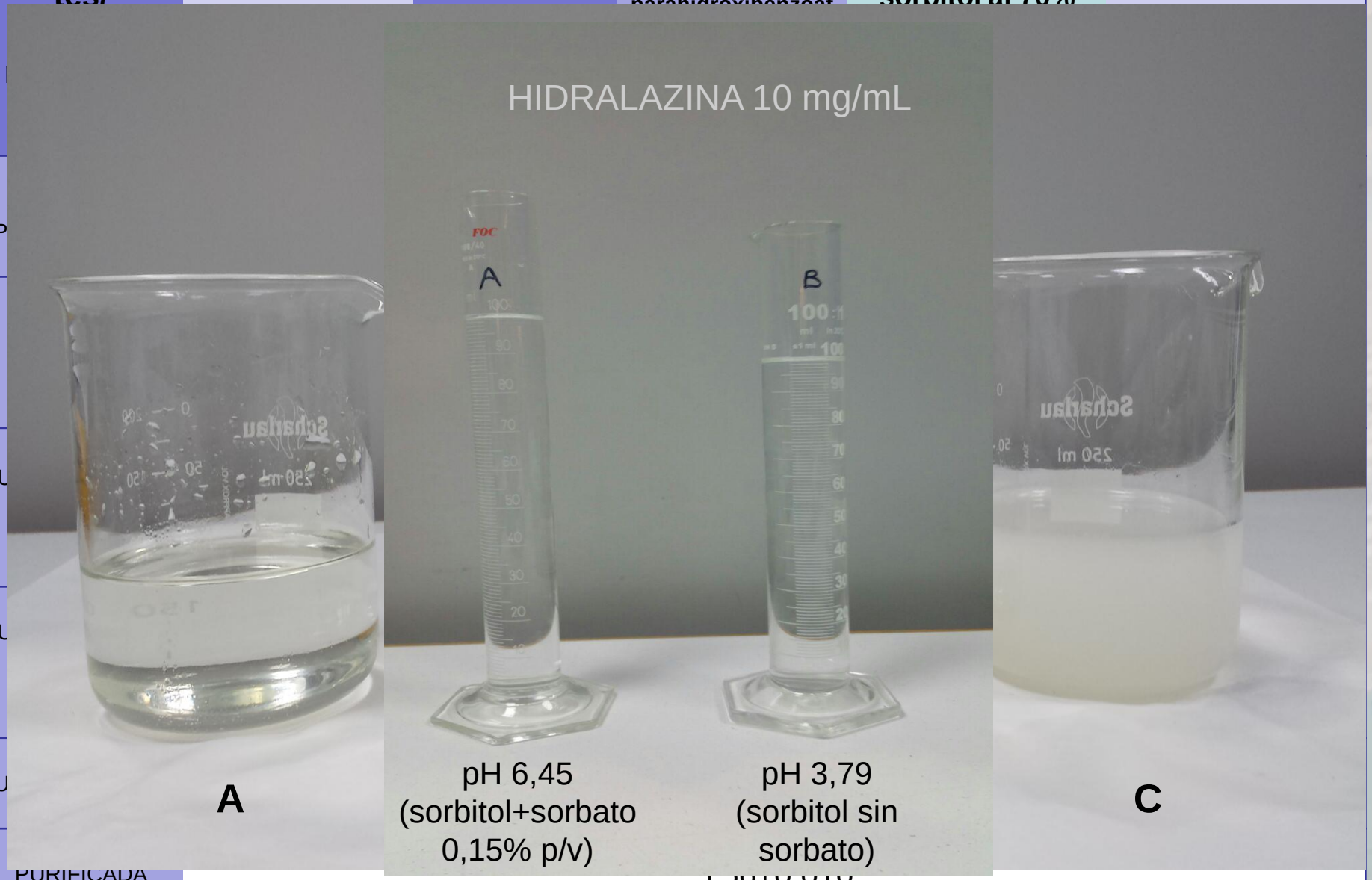
Solución de sorbitol SIN conservante

Material y método (II)

Cada vehículo se elaboró:

- Dos tipos de **agua**:
  - **Ultrapurificada (tipo Milli-Q)**
  - **Purificada (Grifols®)**
- Dos tipos de azúcar (jarabes):
  - **Azucar doméstico**
  - **Sacarosa PhEur (Fagron®)**
- Medida del pH por **triplicado**
- **pHmetro CRISON®** GLP21+ (Tª 23.5ºC)

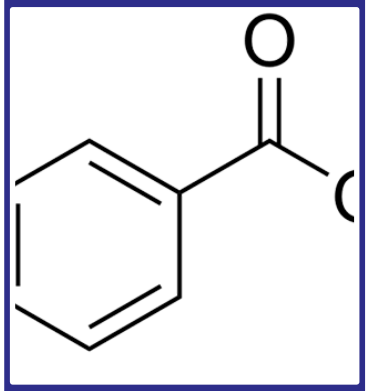
Componentes/	A. Jarabe	B. Jarabe simple con conservantes	C. Jarabe simple con conservantes parahidroxibenzoat	D. Solución de sorbitol al 70%	E. Solución de
PURIFICADA PhEur				3.5010.010	



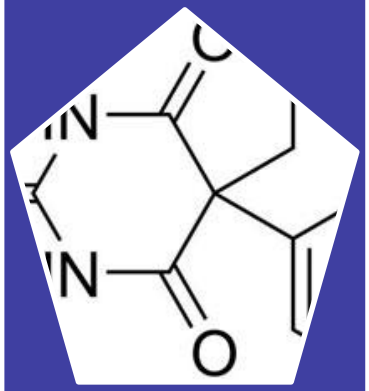
Jarabe simple comercial

Fabricante	Guinama®	Acofarma®	Fagron®
Componentes	**% Composición**	**% Composición**	**% Composición**
Sacarosa	64	64	64
Agua purificada	36	36	36
Metil paraben	0,06 **(sódico)**	-	0,1 **(base)**
Propil paraben	0,04 **(sódico)**	-	-
Sorbato potasico **Benzoato sódico** **Ácido cítrico**	-	c.s.	-
pH	**7-9**	**5.5**	**4.4-4.6**

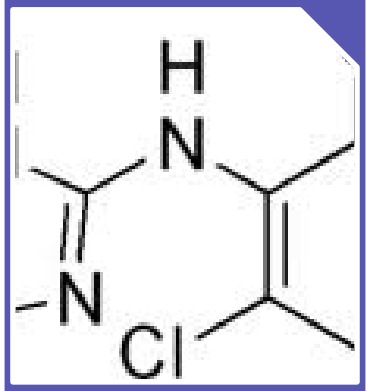
Conclusiones



Los conservantes son los que excipientes que más influyen en el pH.



Para p.a. básicos → de elección vehículo C (jarabe+parabenos sódicos)



Para p.a. ácidos→ resto de vehículos A,B,D o E. ajustando hasta pH óptimo (p.e. ácido cítrico diluido)

No hay grandes diferencias en los demás excipientes:

- Azúcar doméstico y agua UP→ más alcalinidad

Es necesario controlar el pH de cada formulación oral líquida elaborada para asegurar la calidad del preparado

vicente.merino.sspa@juntadeandalucia.es

¡Muchas gracias por su atención!

VIII SYMPOSIUM
RAFAEL ALVAREZ COLUNGA

FORMULACIÓN PEDIÁTRICA
UNIFICACIÓN DE CRITERIOS

"Modelos de colaboración medicos-farmacéuticos"

SEVILLA - Viernes 22 de abril de 2016

Asociación de Formulistas de Andalucía

Programa

www.formulistasdeandalucia.es

Reformulación del enalapril
Reformulación del propranolol
Nuevos estudios de la budesonida

Lcda. Carla Andrea Sánchez Gutiérrez

Máster en Farmacia

Personal Investigador

Dra. MJ Lucero Muñoz

Profesora Titular de Dermofarmacia

IP Grupo de Investigación Desarrollo de medicamentos y productos cosméticos

Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Universidad de Sevilla

Materias primas

Acofarma	Enalapril maleato
	Propranolol clorhidrato
	Budesonida
	Metilcelulosa
	Ácido cítrico
	Jarabe simple
Fagrón	Metil paraben Nipagín
	Propil paraben Nipasol
Aldo-Unión	Budesonida Suspensión para inhalación (0,2 mg/ml)

Frasco de vidrio topacio con tapón de rosca

Estudio de estabilidad

Almacenamiento

Estufa

40ºC

Estufa

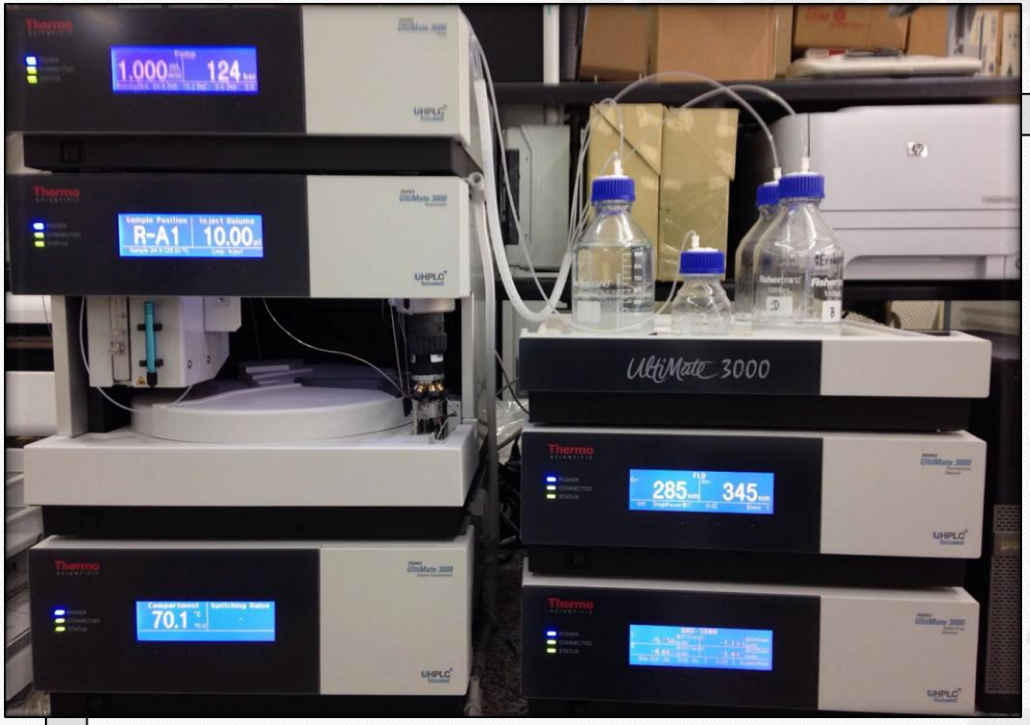
25ºC

Frigorífico

5ºC

Estudio de estabilidad

Contenido de fármaco



UHPLC UltiMate 3000 (Thermo Fisher Scientific)

Tiempo de muestreo (días)

0, 5, 10, 15, 20, 30, 90

Contenido declarado

90%

Estudio de estabilidad

Determinación de pH

pHmetro Crison

Estudio de estabilidad

Determinación de pH

Jarabe de enalapril	
Enalapril maleato	1 mg
Agua *conservans*	
Jarabe sim	

Comprobar el pH del jarabe simple

Pr	...vantes	pH	pH jarabe Concha / Loli	pH jarabe Carla
Acofarma	Benzoato sódico, sorbato potásico y ácido cítrico	5,40	5,53	5,08
Fagrón	Metilparaben sódico	6,33	5,70	---
Jarabe simple	Ninguno	6,86	3,2 / 5,58	3,07

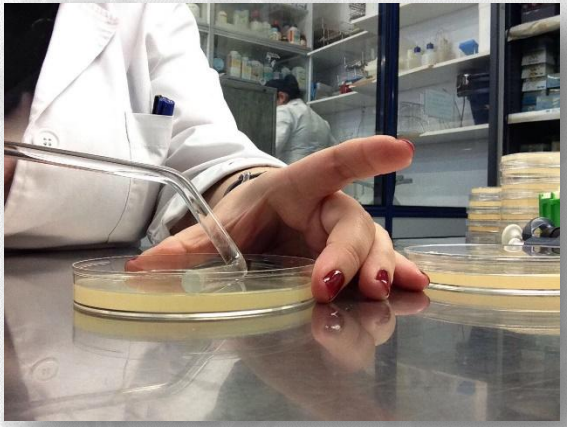
Novedad de este año a petición de la AEMPS

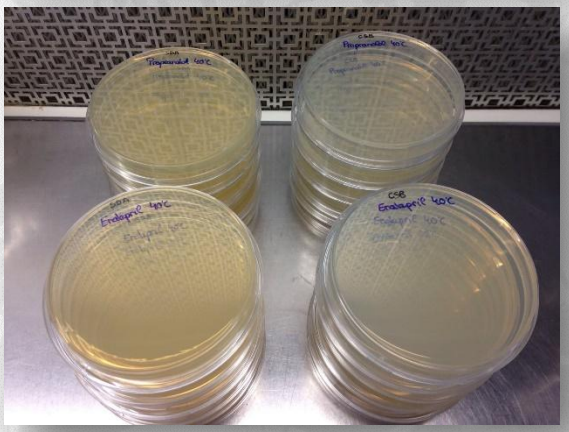
Ensayos microbiológicos

Ensayos microbiológicos

European Pharmacopoeia 7th edition

- 2.6.12 Microbiological examination of non-sterile productos: Microbial enumeration test
  - 3. Plate-count methods
  - 4-5-4-2-2. Surface-spread method
- 2.6.13 Microbiological examination of non-sterile products: Test for specified micro-organisms
  - Casein soya bean digest agar: bacterias
  - Sabouraud-dextrose agar: hongos





Ensayos microbiológicos

Medios de cultivo

Casein soya vean digest agar

Ingrediente	Cantidad
Pancreatic digest of casein	15.0 g
Papaic digest of soya vean	5.0 g
Sodium chloride	5.0 g
Agar	15.0 g
Purified water	1000 mL
Adjust the pH so that after sterilisation it is 7.3±0.2 at 25ºC. Sterilise in an autoclave using a validated cycle	
S aureus, P aeruginosa, B subtilis	

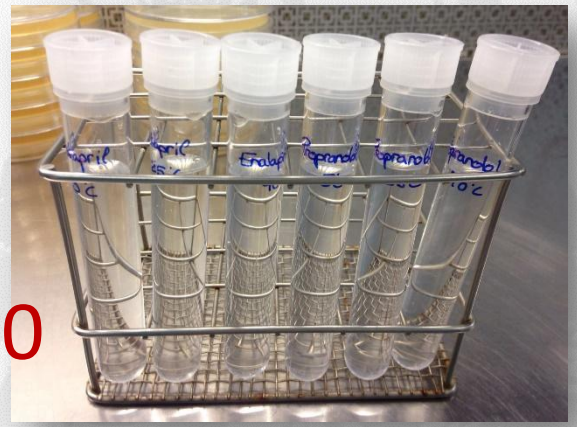
Sabouraud-dextrose agar

Ingrediente	Cantidad
Dextrose	40.0 g
Mixture of peptic digest of animal tissue and pancreatic digest of casein (1:1)	10.0 g
Agar	15.0 g
Purified wáter	1000 mL
Adjust the pH so that after sterilisation it is 5.6±0.2 at 25ºC. Sterilise in an autoclave using a validated cycle	
C albicans, A brasilensis	

Ensayos microbiológicos

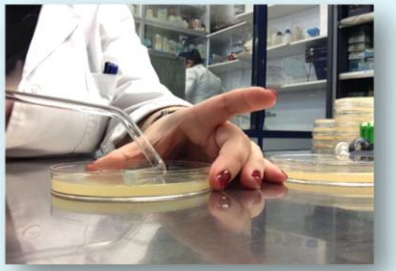
- **Water-soluble products**
  - Buffered sodium chloride-peptona solution pH 7.0
  - Phosphate buffer solution pH 7.2
  - Casein soya vean digest broth pH 6.8

Solución buffer y agua purificada (1:800 v/v)



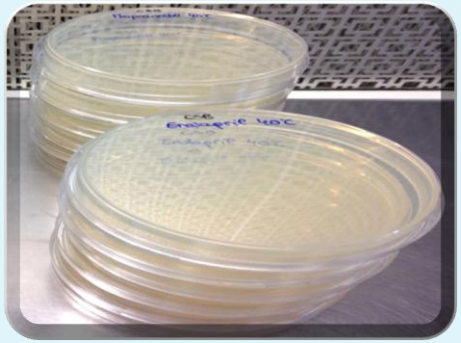
Dilución 1:10

Ensayos microbiológicos



Volumen de extensión
100 µl

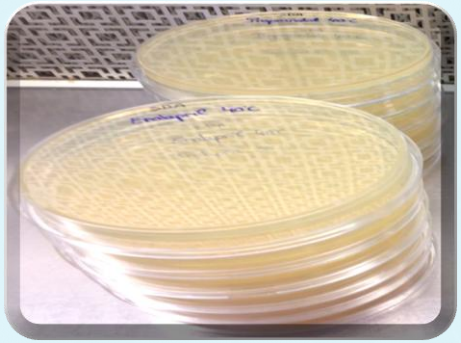
Cabina de flujo laminar



CSB

Temperatura
30 - 35ºC

Tiempo
3 – 5 días



SDA

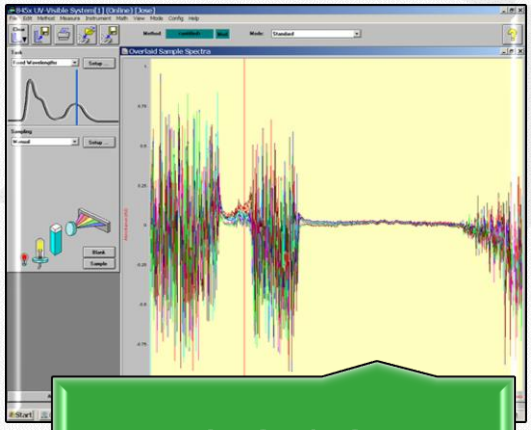
Temperatura
20 - 25ºC

Tiempo
5 – 7 días

Jarabe de enalapril

Jarabe de enalapril

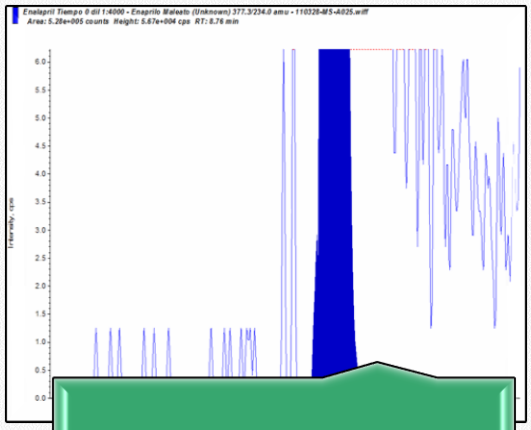
2010



2010

Caducidad:

- **30 días a 25º y 40ºC**
- **50 días a 5ºC**



2011

Enalapril maleato ……. 130.8 mg

Ácido cítrico …….. 592 mg

Sol. ClH 0.1M …….. 40.9 ml

Sol. NaOH 1 M …….. 5.7 ml

Agua purificada …….. 28.4 ml

Jarabe simple …….. 25 ml

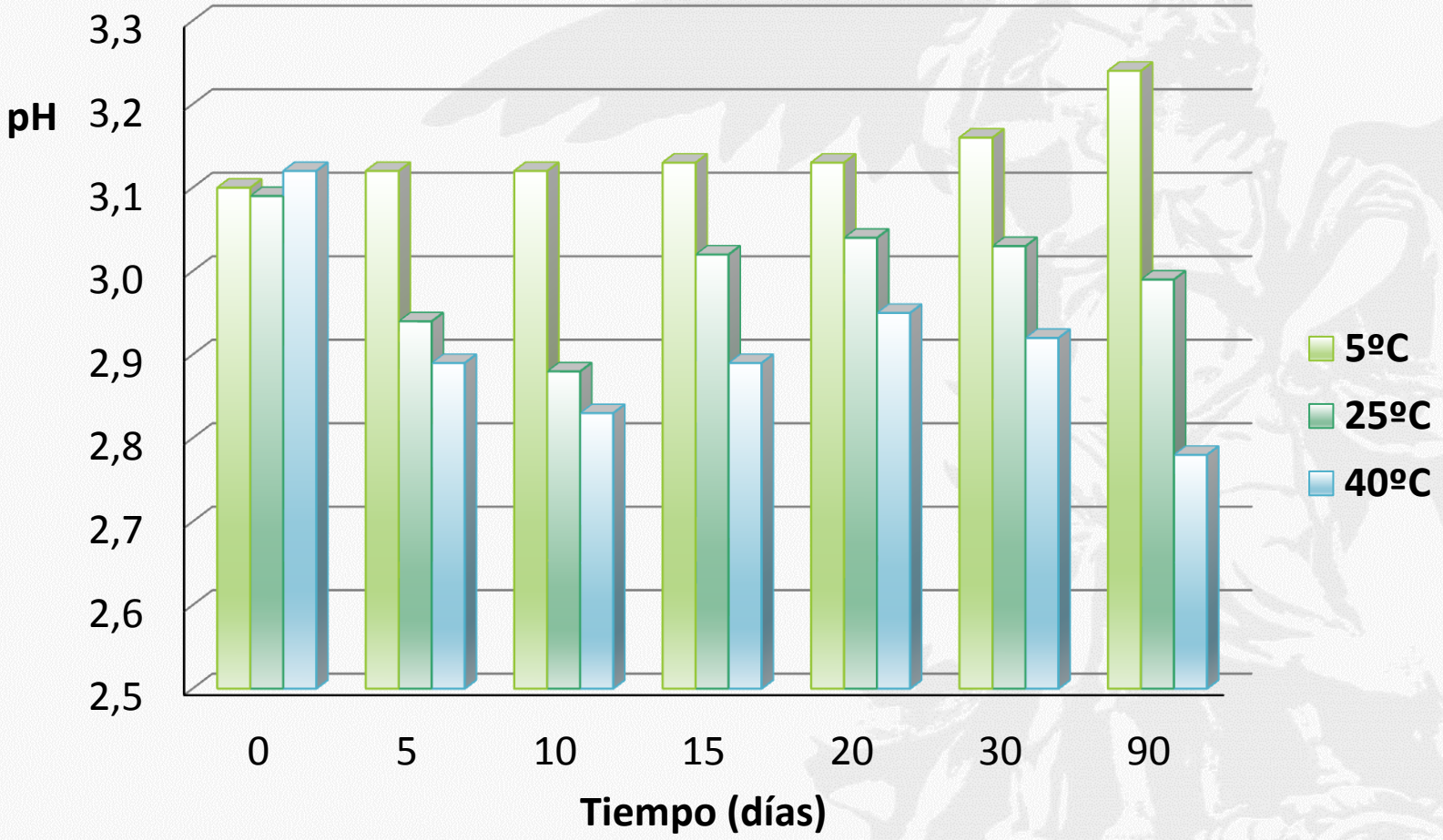
Jarabe de enalapril

Solución de enalapril (1 mg/ml) pH 3.0 – 3.4

- Enalapril maleato ..... 130.8 mg
- Ácido cítrico ..... 592 mg
- Sol. HCl 0.1M ..... 40.9 ml
- Nipagin ..... 50 mg
- Sol. NaOH 1 M ..... 5.7 ml
- Nipasol ..... 22 mg
- Agua purificada ..... 28.5 ml
- Jarabe simple ..... 25 ml
- Agua purificada ..... 75 ml

- Enalapril maleato ..... 130.8 mg
- Ácido cítrico ..... 592 mg
- Sol. HCl 0.1M ..... 40.9 ml
- Nipagin ..... 50 mg
- Sol. NaOH 1 M ..... 5.7 ml
- Nipasol ..... 22 mg
- Agua purificada ..... 28.5 ml
- Jarabe simple ..... 25 ml

Jarabe de enalapril



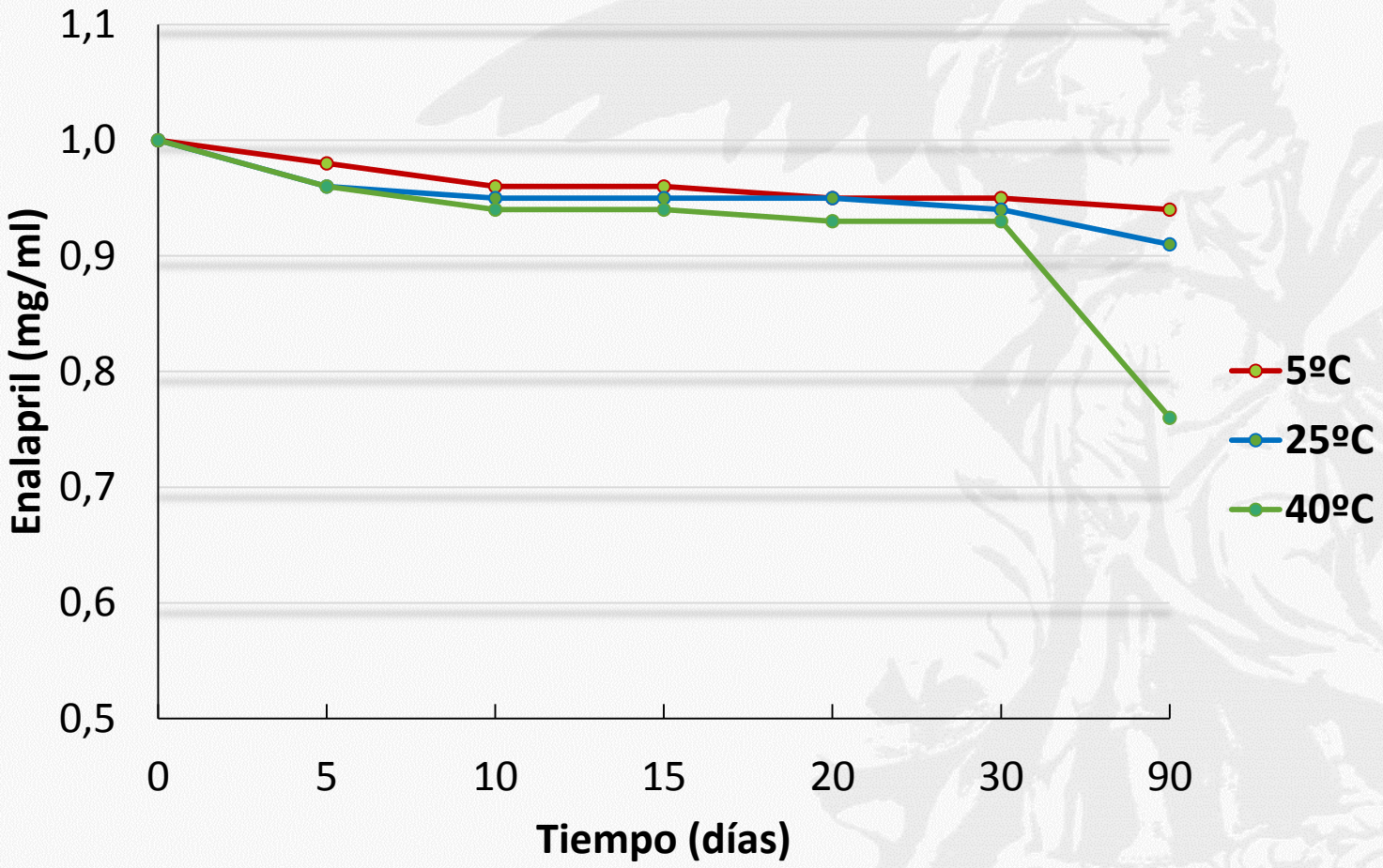
Jarabe de enalapril

Condiciones cromatográficas UHPLC-DAD:

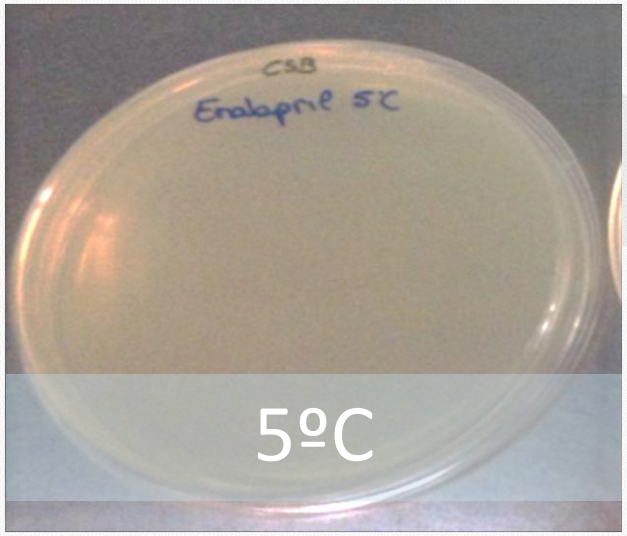
- Longitud de onda: 215 nm
- Tiempo de retención: 10 min
- Temperatura columna: 70 ºC
- Fase móvil en gradiente:
  - ✓Solución A: 50 ml ACN + 950 ml sol. fosfato pH 6.8
  - ✓Solución B: 660 ml ACN + 340 ml sol. fosfato pH 6.8
- Curva de flujo:

Tiempo (min)	Solución A (ml)	Solución B (ml)
0	95	5
0-14	95 → 40	5 → 60
14-15	40 → 95	60 → 5

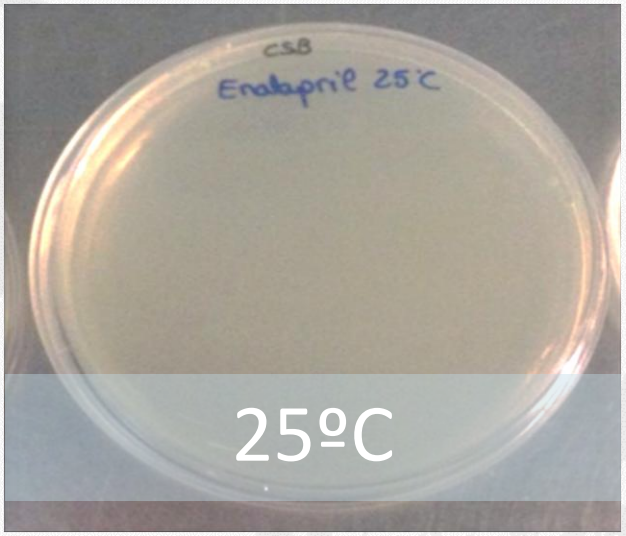
Jarabe de enalapril



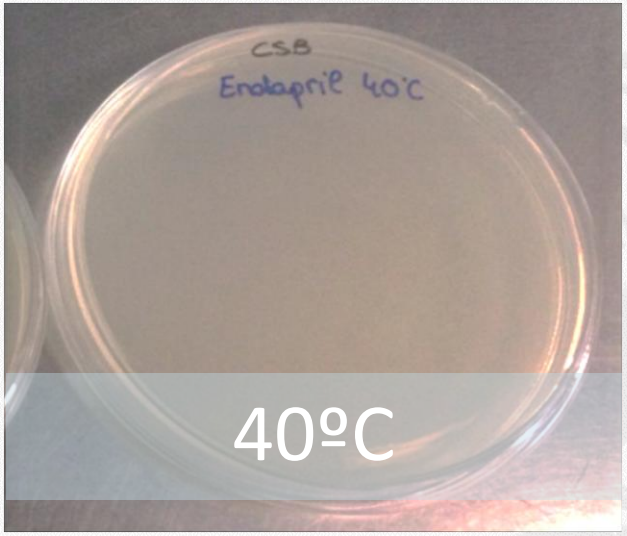
Jarabe de enalapril



5ºC



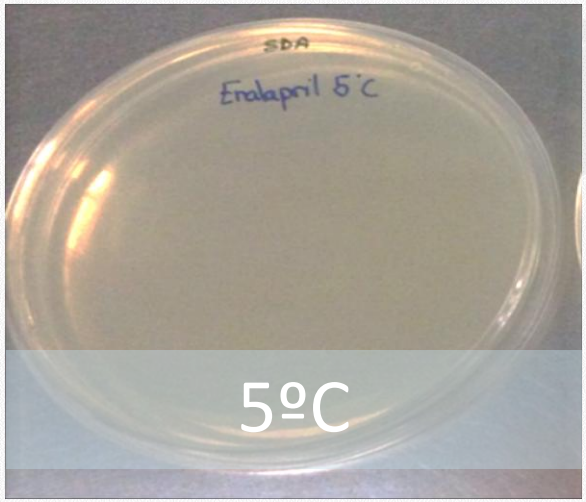
25ºC



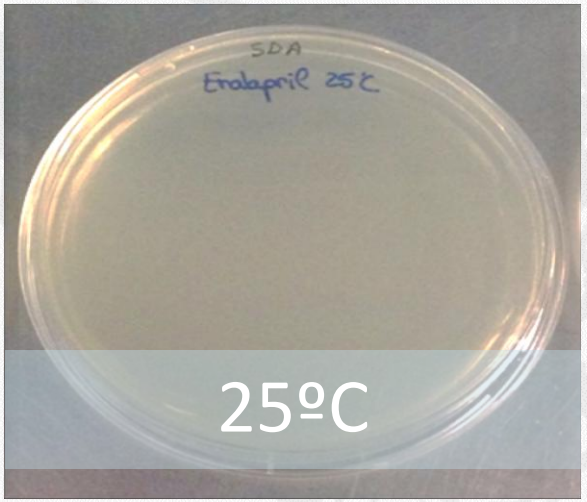
40ºC

Bacterias

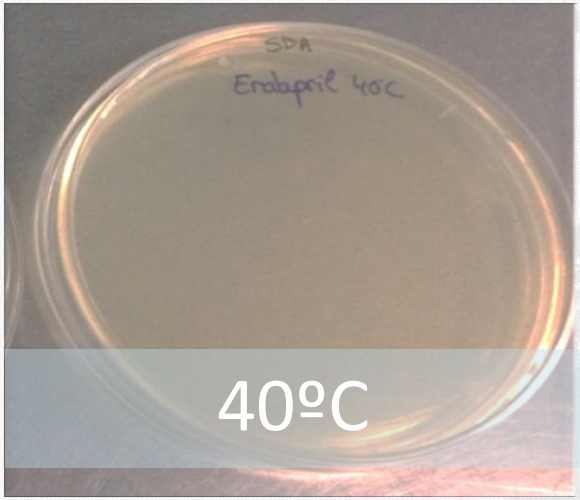
Jarabe de enalapril



5ºC



25ºC

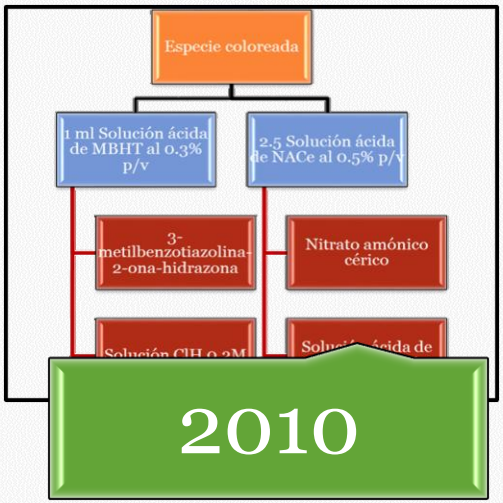


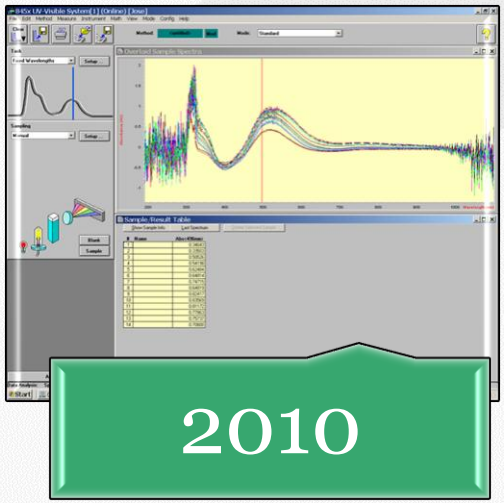
40ºC

Hongos

Jarabe de propranolol

Jarabe de propranolol





Caducidad:
⇒ 90 días 5ºC
⇒ 30 días a 25ºC
⇒15 días a 40ºC

Propranolol.ClH ……. 114.1 mg
Agua *conservans* ……. 20 ml
Sol. ácido cítrico 25% … 100 mg
Jarabe simple ……. c.s.p. 100 ml

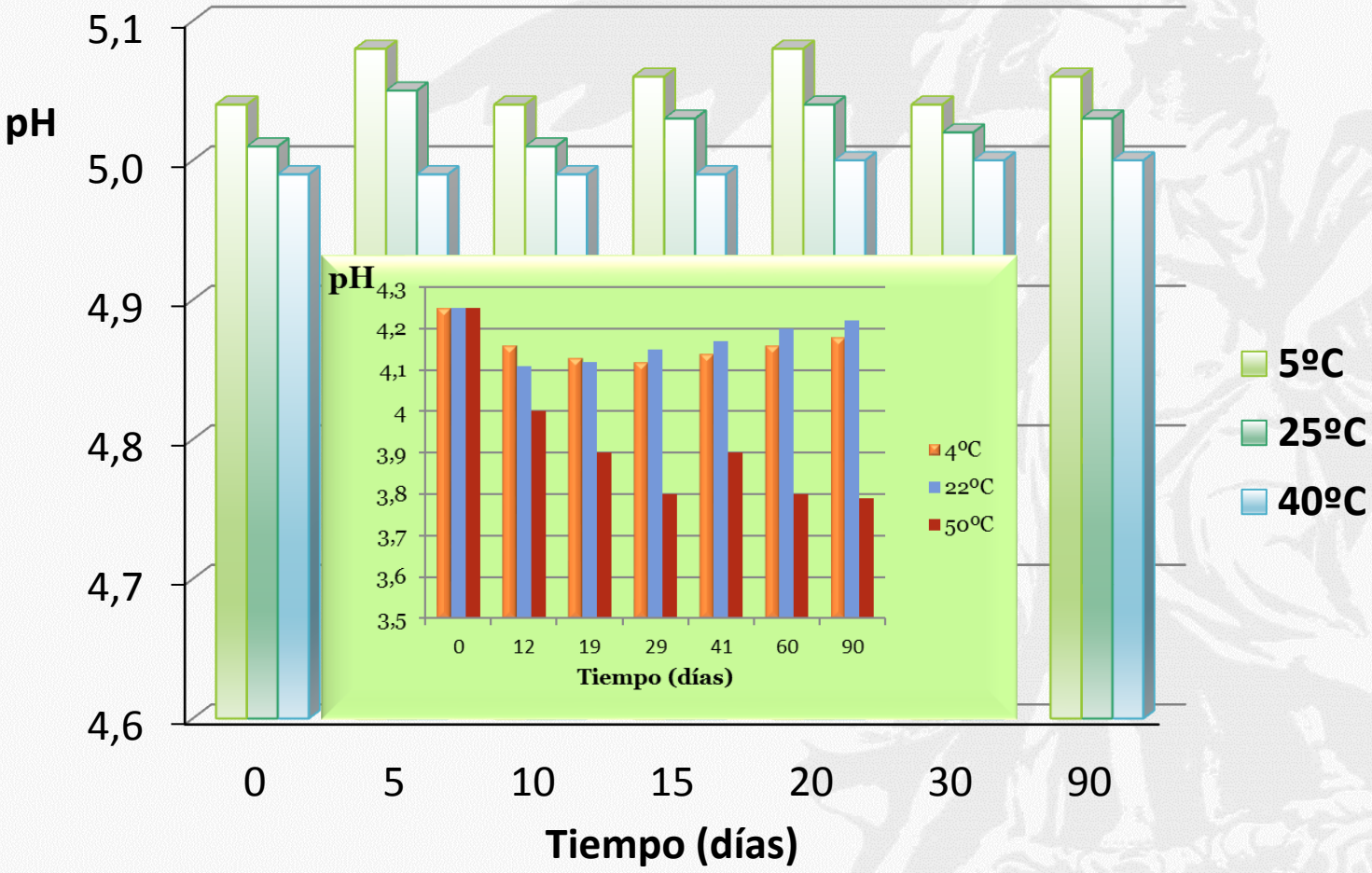
Jarabe de propranolol

Solución de propranolol (1 mg/ml)

- Propranolol.ClH ……. 114.1 mg
- Agua *conservans* ……. 20 ml
- Sol. ácido cítrico 25% … 100 mg
- Jarabe simple ……. c.s.p. 100 ml

- ❑ Propranolol clorhidrato …… 114.1 mg
- ❑ Ácido cítrico …… 100 mg
- ❑ Nipagín …… 50 mg
- ❑ Nipasol …… 22 mg
- ❑ Agua purificada …… 20 ml
- ❑ Jarabe simple …… 80 ml

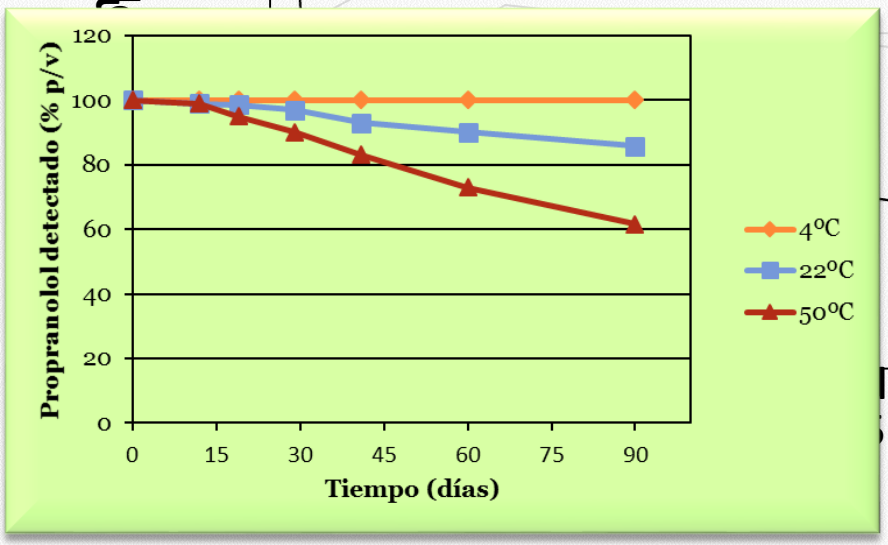
Jarabe de propranolol



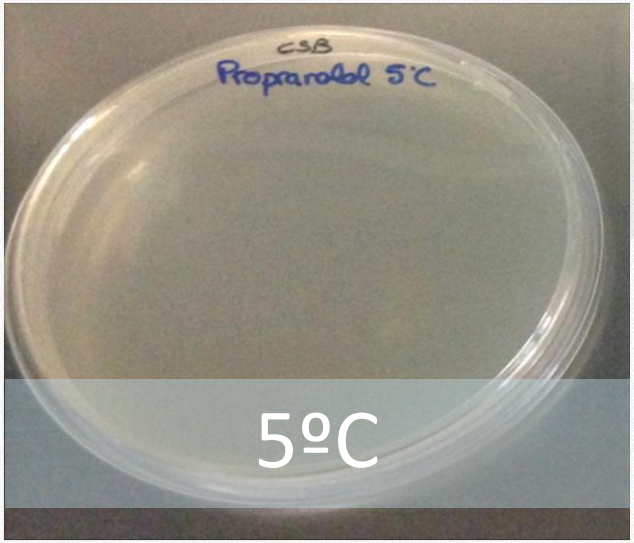
Jarabe de propranolol

- **Condiciones cromatográficas UHPLC-DAD:**
  - Longitud de onda: 292 nm
  - Tiempo de retención: 3.5 min
  - Temperatura columna: 35 ºC
  - Fase móvil isocrática:
    - ✓Agua (450 ml), acetonitrilo (550 ml), ácido sulfúrico (1 ml)
    - ✓Laurilsulfato sódico (1.6 g)
    - ✓Dihidrogenofosfato tetrabutil (0.31 g)
    - ✓Ajustar a pH 3.3

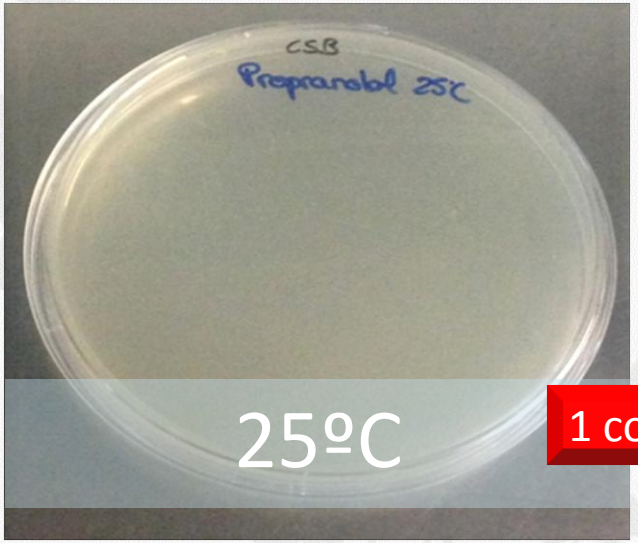
Jarabe de propranolol



Jarabe de propranolol

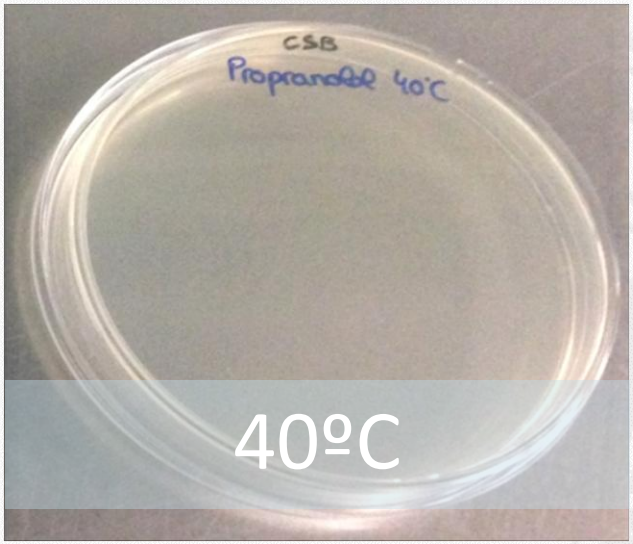


5ºC



25ºC

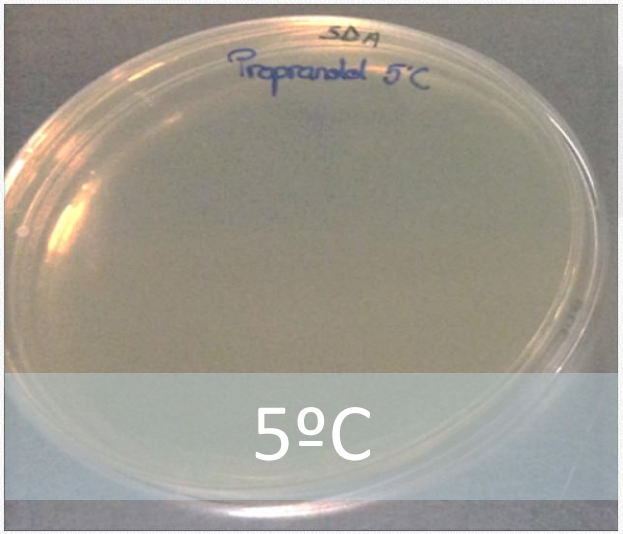
1 colonia



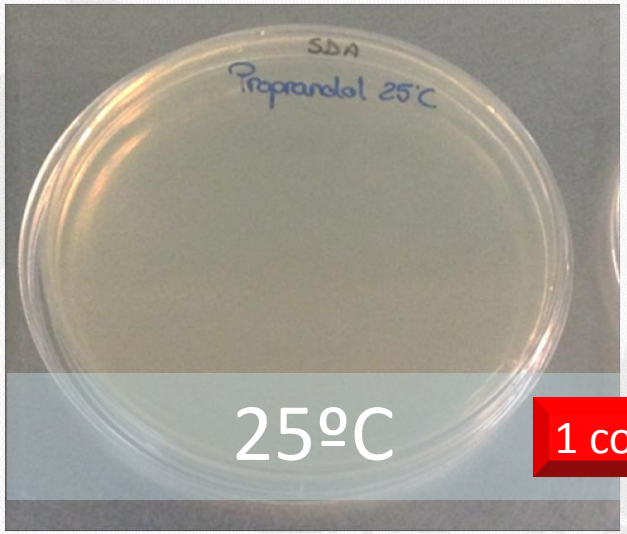
40ºC

Bacterias

Jarabe de propranolol

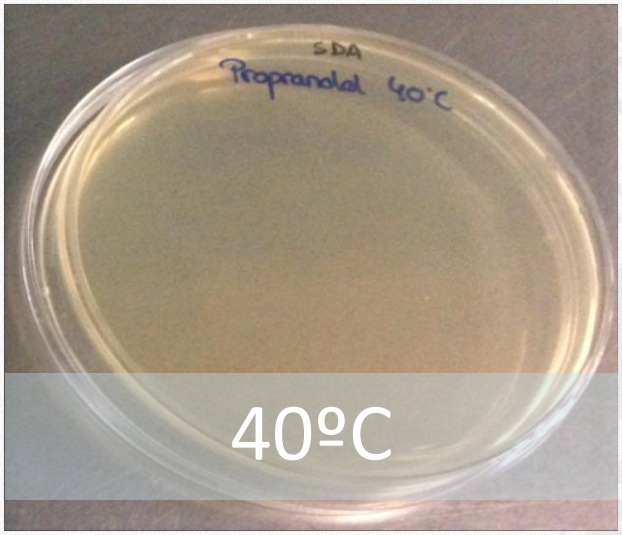


5ºC



25ºC

1 colonia



40ºC

Hongos

Suspensión de budesonida oral viscosa

Suspensión de budesonida

Fórmula 1

- Budesonida ..... 0.02 g
- Metilcelulosa ..... 1.0 g
- Sacarina sódica ..... 0.05 g
- Nipagín ..... 0.044 g
- Nipasol ..... 0.02 g
- Agua purificada ..... c.s.p. 100 ml

Budesonida (Aldo-Unión. 0,2 mg/ml)

Suspensión de budesonida

Fórmula 2

- Budesonida ..... 0.02 g
- Polisorbato 80 ..... 2.0 g
- Metilcelulosa ..... 1.0 g
- Ácido cítrico anhidro ..... 0.10 g
- Citrato sódico ..... 0.05 g
- Sacarina sódica ..... 0.05 g
- Nipagín ..... 0.044 g
- Nipasol ..... 0.02 g
- Agua purificada ..... c.s.p. 100 ml

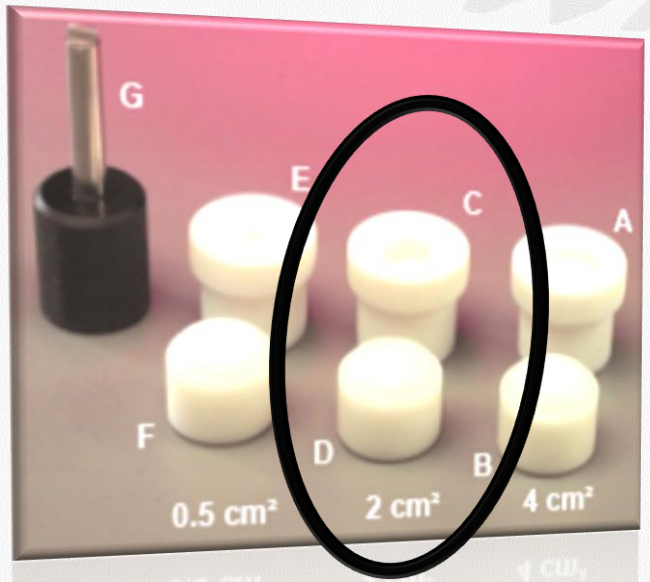
pH≈4.0

Suspensión de budesonida

Caducidad	
F1	60 días 25ºC
F2	90 días 5 y 25ºC

Suspensión de budesonida

Estudio de liberación



VanKel

Enhancer® cell

1.77 cm²

Nitrato de celulosa

25 mm x 045 µm

1.8 g

Suspensión de budesonida

Estudio de liberación

Enhancer® cell

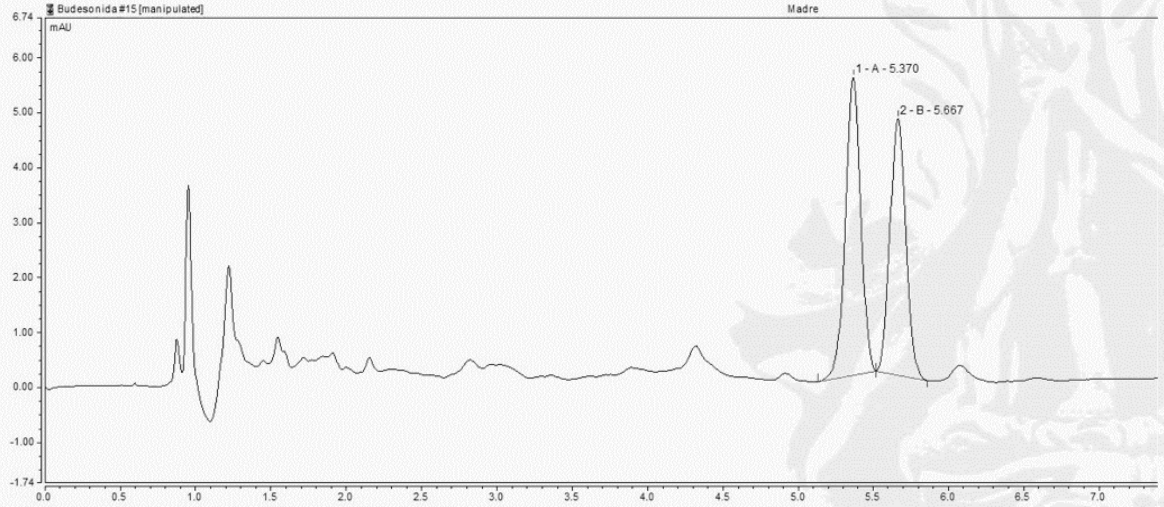
Polisorbato 80 2%

Agua purificada csp 200 ml

100 rpm

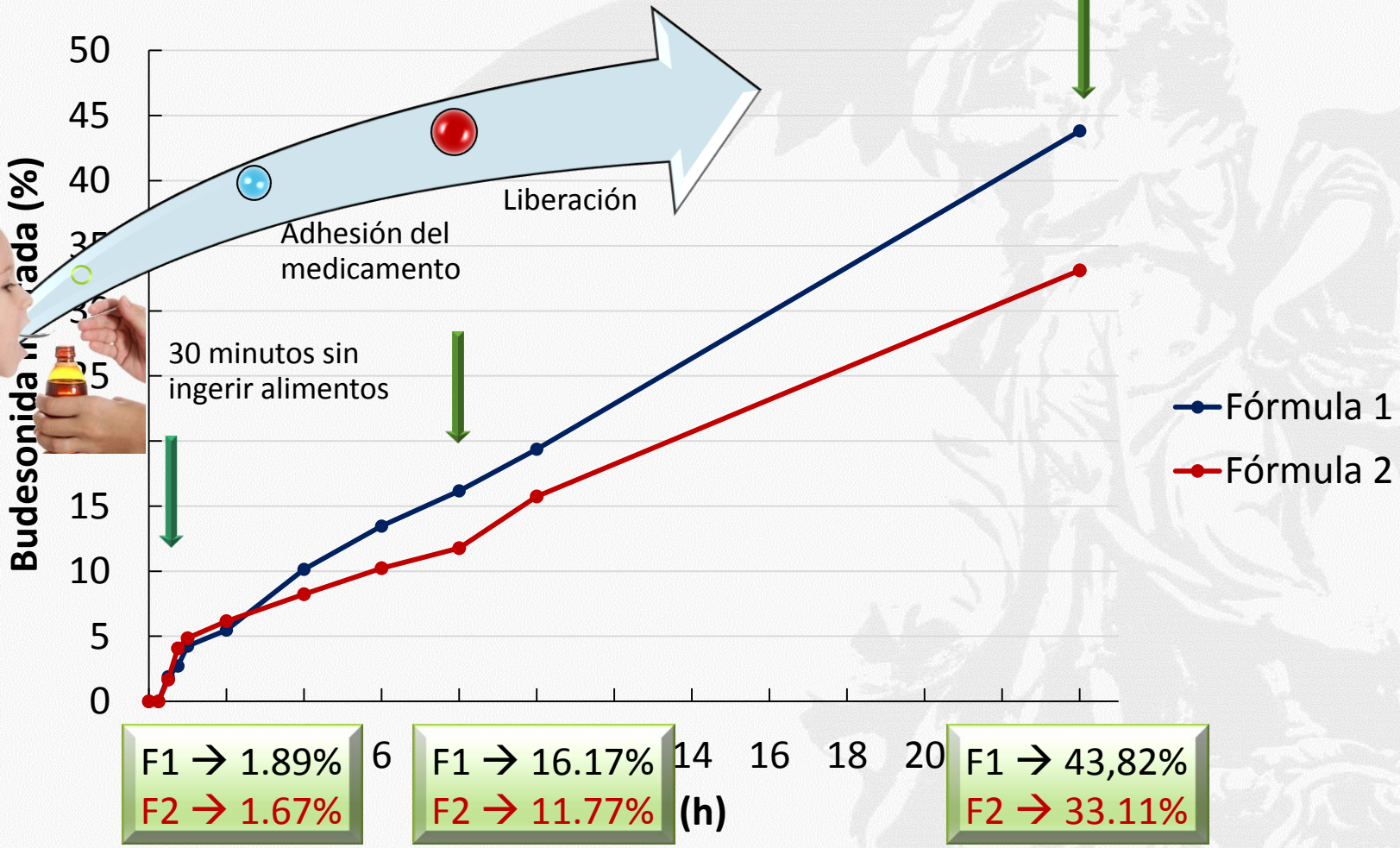
Suspensión de budesonida

- **Condiciones cromatográficas UHPLC-DAD:**
  - Longitud de onda: 244 nm
  - Flujo: 1 ml/min
  - Tiempos de retención: 5.37 y 5.67 min
  - Temperatura columna: 35 ºC
  - Fase móvil isocrática:
    - ✓ Acetonitrilo:tampón fosfato pH 3.2 → 50:50



Suspensión de budesonida

Estudio de liberación



Conclusiones

Jarabe de enalapril

90 días

5 y 25ºC

No hay crecimiento de microorganismos

Jarabe de propranolol

90 días

5, 25 y 40 ºC

No hay crecimiento de microorganismos (1 colonia)

Suspensión de budesonida

F1 libera

1.89% → 30 min

16.17% → 8 h

43.82% → 24 h

F2 libera

1.67% → 30 min

11.77% → 8 h

33.11% → 24 h

¡Muchas gracias de nuevo!

SierraSur
FARMACIA

FORMULACIONES DESDE EL PRINCIPIO ACTIVO:

NADOLOL
Y
AMLODIPINO

JOSÉ MANUEL MANZANARES

Ley 22/2007, de 18 de diciembre, de Farmacia de Andalucía

- Artículo 13. Elaboración y dispensación de fórmulas magistrales y preparados oficinales.
- 6. El farmacéutico, en casos excepcionales, podrá utilizar un medicamento como materia prima por desabastecimiento de alguna de las sustancias medicinales y solo en los dos supuestos siguientes:

- a) Cuando en la receta se precise modificar la forma galénica de una especialidad, debido a que la situación clínica del o de la paciente requiera ese cambio. Deberá tenerse en cuenta que el cambio en la forma galénica no suponga una modificación sustancial de la velocidad de liberación del o de los principios activos.

- b) Cuando en la receta y de manera justificada se requiera efectuar un ajuste terapéutico, al no existir ningún medicamento disponible con las dosis deseadas. En este supuesto, en la preparación resultante el farmacéutico deberá tener en cuenta las exigencias específicas de las especialidades de origen en cuanto a eficacia, inocuidad y estabilidad correspondientes. La responsabilidad de estos cambios recaerá sobre el profesional de la medicina que prescribe y en el farmacéutico elaborador.

- Estas prácticas se comunicarán en cualquier caso a la Consejería competente en materia de salud, que podrá decidir sobre ellas, llegando incluso a la inmovilización cautelar si hubiera indicios razonables de riesgo para el paciente.

JUNTA DE ANDALUCIA

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SO
Delegación Territorial en Sevilla

A : FARMACIA Nº 851

De: PRESTACIONES FARMACEÚTICAS

A/a José Manuel Manzanares Olivares

Telf.: 955 00 69 74

Fax: 954-49-21-67

Fax: 955 00 68 47

Fecha: 25 de septiembre de 2014

Páginas: 1

Asunto: Fórmula magistral.

Vista su solicitud para utilizar un medicamento de fabricación industrial como producto de partida para la elaboración de la fórmula magistral NADOLOL 10 mg/ml (100ml), para la paciente [redacted] se le informa de que autorizamos a esa oficina de farmacia el uso del medicamento de elaboración industrial Solgol 80 mg. 30cp. (CN 972398) para la mencionada operación galénica, toda vez que del estudio de la documentación aportada se deduce que se corresponde con lo establecido en el artículo 13.6 de la Ley 22/2007, de 18 de diciembre, de Farmacia de Andalucía.

Se le recuerda que, según dispone el mencionado precepto, en la preparación resultante el farmacéutico deberá tener en cuenta las exigencias específicas de los medicamentos de origen en cuanto a eficacia, inocuidad y estabilidad correspondientes. La responsabilidad de estos cambios recaerá sobre el profesional de la medicina que prescribe y en el farmacéutico elaborador.

El Jefe de la Sección de
Prestaciones Farmacéuticas

Fdo. : Ricardo Ferreiro Almeda

JUNTA DE ANDALUCIA

Y5500684J

JUNTA DE ANDALUCIA

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLITICAS SOCIALES
Delegación Territorial en Sevilla

REAL E ILUSTRE COLEGIO DE FARMACÉUTICOS DE SEVILLA
REGISTRO GENERAL
08 OCT. 2014
ENTRADA Nº 21684

A: R.U.C.D.F.

DEPARTAMENTO DE FACTURACIÓN

A/A [redacted]

De: PRESTACIONES FARMACEÚTICAS

Telf.: 955 00 69 74

Fax: 955 00 68 47

Fecha: 08 de octubre de 2014

Página: 1

Asunto: AUTORIZAC FÓRMULA MAGISTRAL

Se comunica que, una vez estudiada la documentación aportada, se ha constatado que la situación clínica del/la paciente [redacted] se ajusta a lo dispuesto en la cláusula 5.3.2 del *Concierto por el que se fijan las condiciones para la ejecución de la prestación farmacéutica a través de las oficinas de farmacia de Andalucía*, por lo que SE AUTORIZA de forma excepcional la financiación con cargo al S.N.S de la fórmula magistral MADOLOL 10 mg/ml.

Así mismo, y de forma singular, se ha autorizado para dicha facturación a la oficina de Farmacia nº 851, sita en C/ Santo Cristo, nº 1, en Pedrera (Sevilla), cuyo titular es el licenciado D. José Manuel Manzanares Olivares.

Las prescripciones correspondientes deberán ir diligenciadas con el *sello de visado* reglamentario, al objeto de posibilitar las gestiones de facturación tras la dispensación en la oficina de farmacia autorizada.

De lo que se informa a los efectos oportunos.

P.O.

El Jefe de la Sección de Prestaciones Farmacéuticas

Fdo.: Ricardo Fabeiro Arpeda

Sentencia 181/2014, de 6 de noviembre de 2014. Recurso de inconstitucionalidad 321-2008.

Interpuesto por más de cincuenta Diputados en relación con diversos preceptos de la Ley 22/2007, de 18 de diciembre, de farmacia de Andalucía. Competencias en materia de sanidad, productos farmacéuticos y legislación civil y mercantil; principios de seguridad jurídica y de legalidad sancionadora: nulidad de los preceptos legales autonómicos que regulan la caducidad de la autorización de instalación y funcionamiento de las oficinas de farmacia y las fórmulas magistrales y los preparados oficiales; interpretación conforme con la Constitución de la atribución a la Comunidad Autónoma de la competencia ejecutiva de autorización de las instalaciones donde se elaboren las fórmulas magistrales y preparados oficinales.

FALLO

En atención a todo lo expuesto, el Tribunal Constitucional, POR LA AUTORIDAD QUE LE CONFIERE LA CONSTITUCIÓN DE LA NACIÓN ESPAÑOLA,

Ha decidido

1. Declarar que no es inconstitucional el art. 13.2 de la Ley 22/2007, de 18 de diciembre,

de farmacia de Andalucía siempre y cuando se interprete en el sentido establecido en el fundamento jurídico 4.

2. Declarar la inconstitucionalidad y nulidad de los incisos «elaboración» y «asumiendo la plena responsabilidad sobre los medicamentos que se elaboren en su oficina de farmacia» del apartado 3 del art. 13 y los apartados 4, 5, 6 y 7 del art. 13 de la Ley impugnada.

955006847

JUNTA DE ANDALUCIA

CONSEJERÍA DE SALUD
CONSEJERÍA DE IGUALDAD Y POLÍTICAS SOCIALES
Delegación Territorial en Sevilla

COLEGIO OFICIAL DE FARMACÉUTI
ENTRADA: 2152674
Fecha Hora 18/12/2015 11:08:14

A: **R.I.C.O.F.**

DEPARTAMENTO DE FACTURACIÓN

A/A [redacted]

De: PRESTACIONES FARMACEÚTICAS

Telf: 955 00 69 74

Fax: 955 00 68 47

Fecha: 15 de diciembre de 2015

Páginas: 1

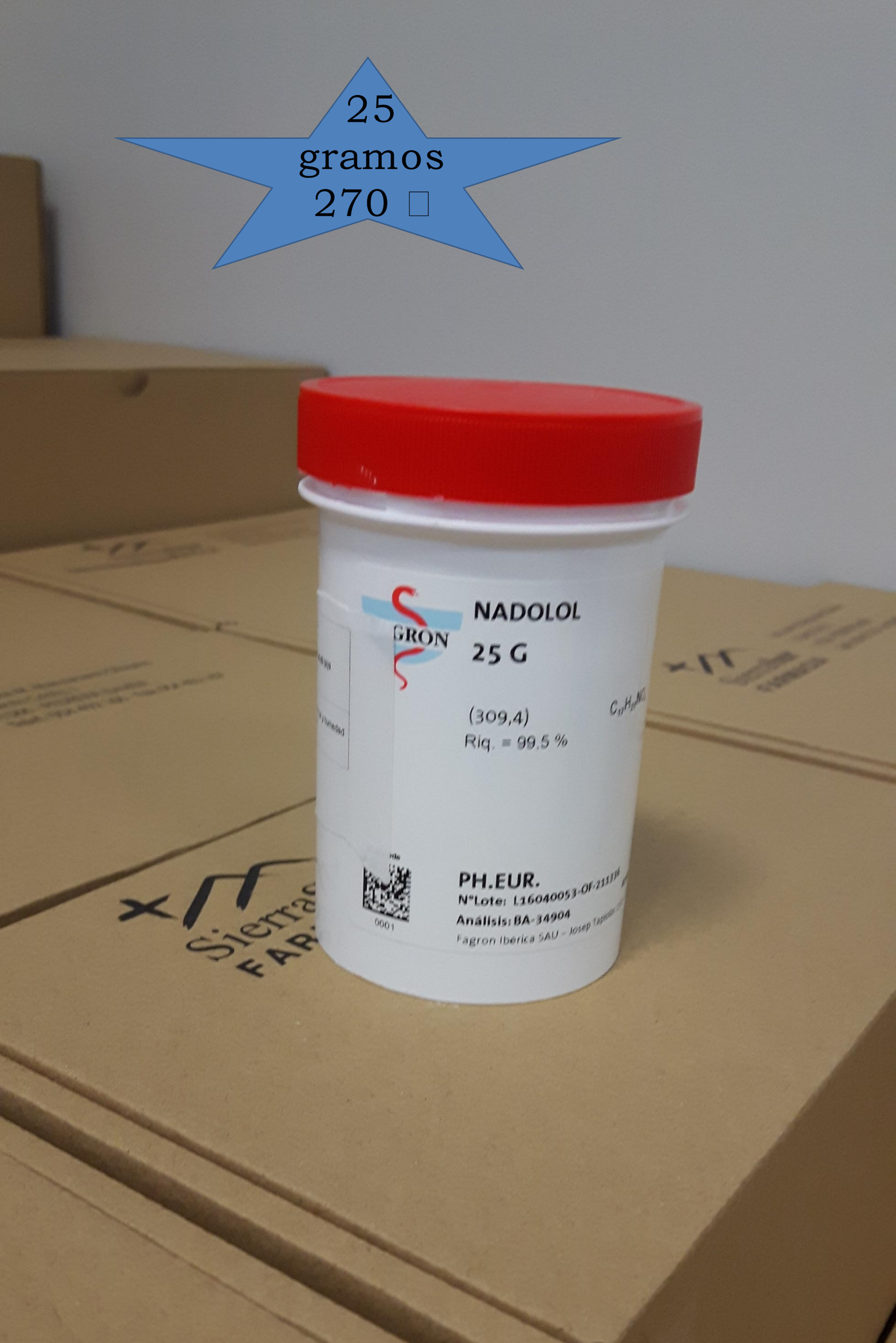
Asunto: AUTORIZAC FÓRMULA MAGISTRAL

Se le comunica que la dispensación de la fórmula magistral de **NADOLOL 10 mg/ml solución oral, c.s.p. 200 ml** para el/la paciente [redacted] autorizada el día 14 de diciembre de 2015 para su facturación con cargo al Sistema Nacional de Salud, la realizará, la oficina de farmacia nº 851, sita en calle Santo Cristo, nº 1, de Pedrera (Sevilla), cuyo titular es el licenciado D. José Manuel Manzanares Olivares, en lugar de la oficina de farmacia nº 303, indicada en dicha autorización. *Se recuerda que no podrán emplearse para la elaboración un medicamento como materia prima*

Lo que se informa para su conocimiento y efectos oportunos

El Jefe de la Sección de Prestaciones Farmacéuticas

Fdo.: Ricardo Ferreiro Almeda


25
gramos
270 □
NADOLOL
25 G
(309,4)
Riq. = 99,5 %
PH.EUR.
N°Lote: L16040053-0F-211316
Análisis: BA-34904
Fagron Ibérica SAU - Josep Tapiadó
0001

NADOLOL suspensión 10 mg/ml

COMPOSICIÓN

Nadolol.....800 mg
Vehículo para suspensiones.....80 ml

Conservación
Refrigerado

Caducidad
30 días

Administración
Oral

MODUS OPERANDI

1.- Triturar en el mortero los comprimidos hasta polvo fino.
2.- Tamizar el polvo por tamiz de 0,25 mm, volviendo a triturar los restos que no lo atraviesen cuantas veces sea necesario.
3.- Pasar el polvo tamizado al vaso de precipitado.
4.- Humedecer el polvo con pequeñas cantidades de vehículo para suspensiones hasta conseguir una pasta líquida.
5.- Completar con vehículo para suspensiones hasta 80 ml.
6.- Agitar a 3.000 r.p.m. durante 5 minutos.
7.- Envasar en frascos topacio de 60 ml llenando solo hasta poco más de la mitad.
8.- Etiquetar y tapar herméticamente.

INDICACIONES

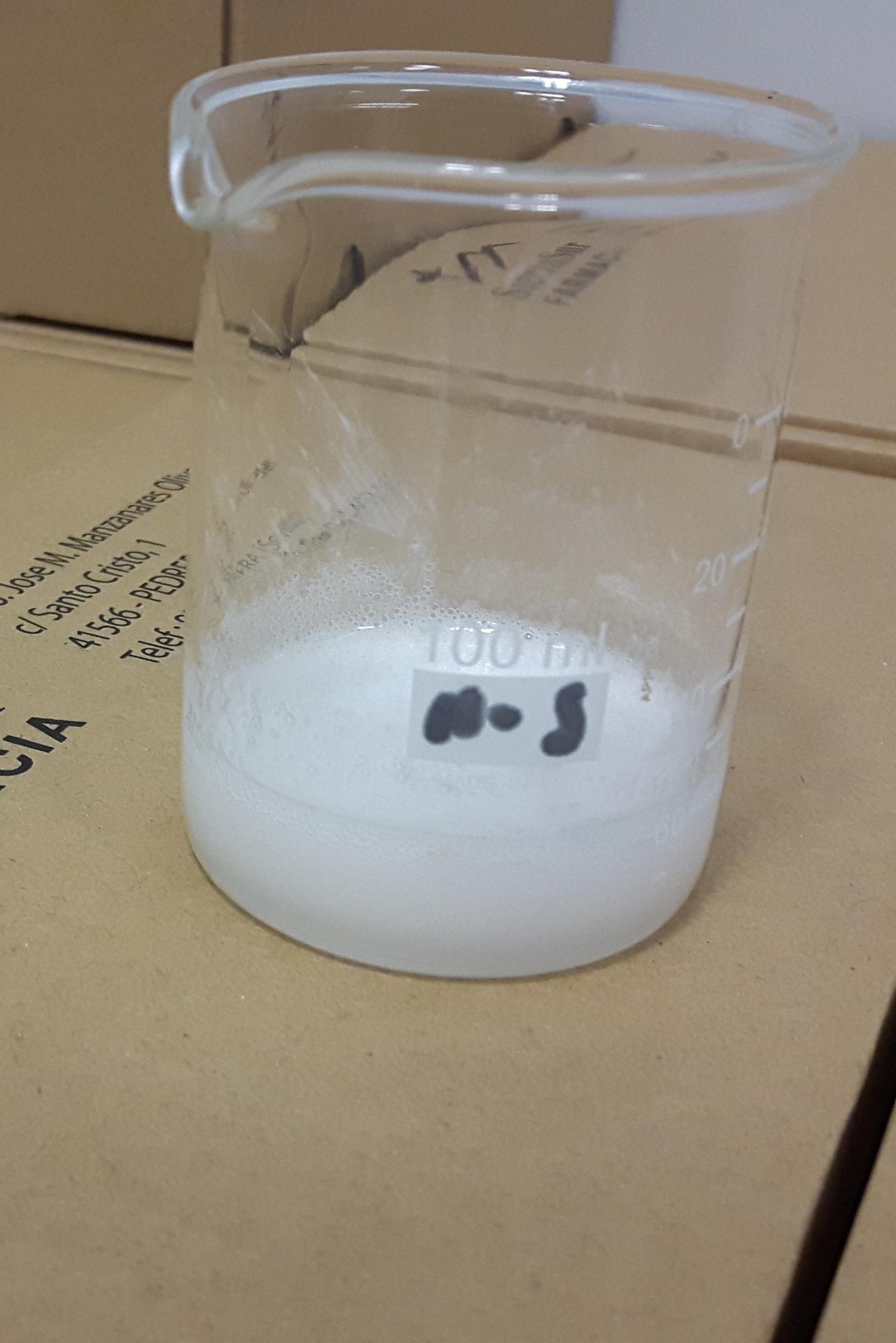
Bloqueante beta adrenérgico no cardioselectivo.

OBSERVACIONES

Hasta la fecha, el nadolol como materia prima, no es posible adquirirlo en el mercado, por ello, nos vemos obligados a efectuar esta fórmula a partir de la especialidad: Solgol® comp 80 mg.
En el etiquetado deberá figurar: "Agitar antes de usar", el lote, caducidad , conservación en frigorífico y que contiene sacarosa (0,4 g/ml)

BIBLIOGRAFÍA

1.- The Hopital Sick Children, Department of Pharmacy, Toronto, 2000.
2.- Atienza Fernández M, Lluch Colomer A, Martínez Atienza J y Santos Rubio MD. Formulación en Farmacia Pediátrica. 1ª Ed: Litografía Sevillana. 2001
3.- Atienza Fernández M, y Martínez Atienza J. Formulación en Farmacia Pediátrica. 2ªEd: Litografía Sevillana. 2002.
4.- Drugdex drug evaluations. Micromedex® Healthcare Series, Vol.123, 2005.


100 ml
M-5

NADOLOL ORAL SUSPENSION
10 MG/ML
Revised August 2015

CAUTION: The information has been developed specifically for the IWK Health Centre. It is provided for informational purposes for qualified health ca professionals. This material is not intended as a substitute for consulting qualified health care professionals. Patient situations will vary and some information ma have become outdated as a result of more recent evidence or practice changes. The IWK Health Centre will not assume responsibility for the continued currency the information, any errors or omissions, and/or any consequences arising from the use of the information outside of the IWK.

EQUIPMENT: counting tray, calibrated graduate(s), mortar and pestle, spatula, stirring rod, amber storage bottle, labels

INGREDIENTS	*QUANTITY*
Nadolol 80 mg	10 tablets
Ora Blend®	qs ad 80 mL

PROCEDURE:

1. Using mortar and pestle, pulverize tablets to a fine powder.
2. Add small amount of Ora Blend® and mix to a uniform paste.
3. Gradually add Ora Blend®. Stir after each addition.
4. Qs to final volume. Mix thoroughly.
5. Transfer to an appropriately sized amber container.
6. Shake well. Label.

STORAGE: PROTECT FROM LIGHT
REFRIGERATE

STABILITY: 30 DAYS

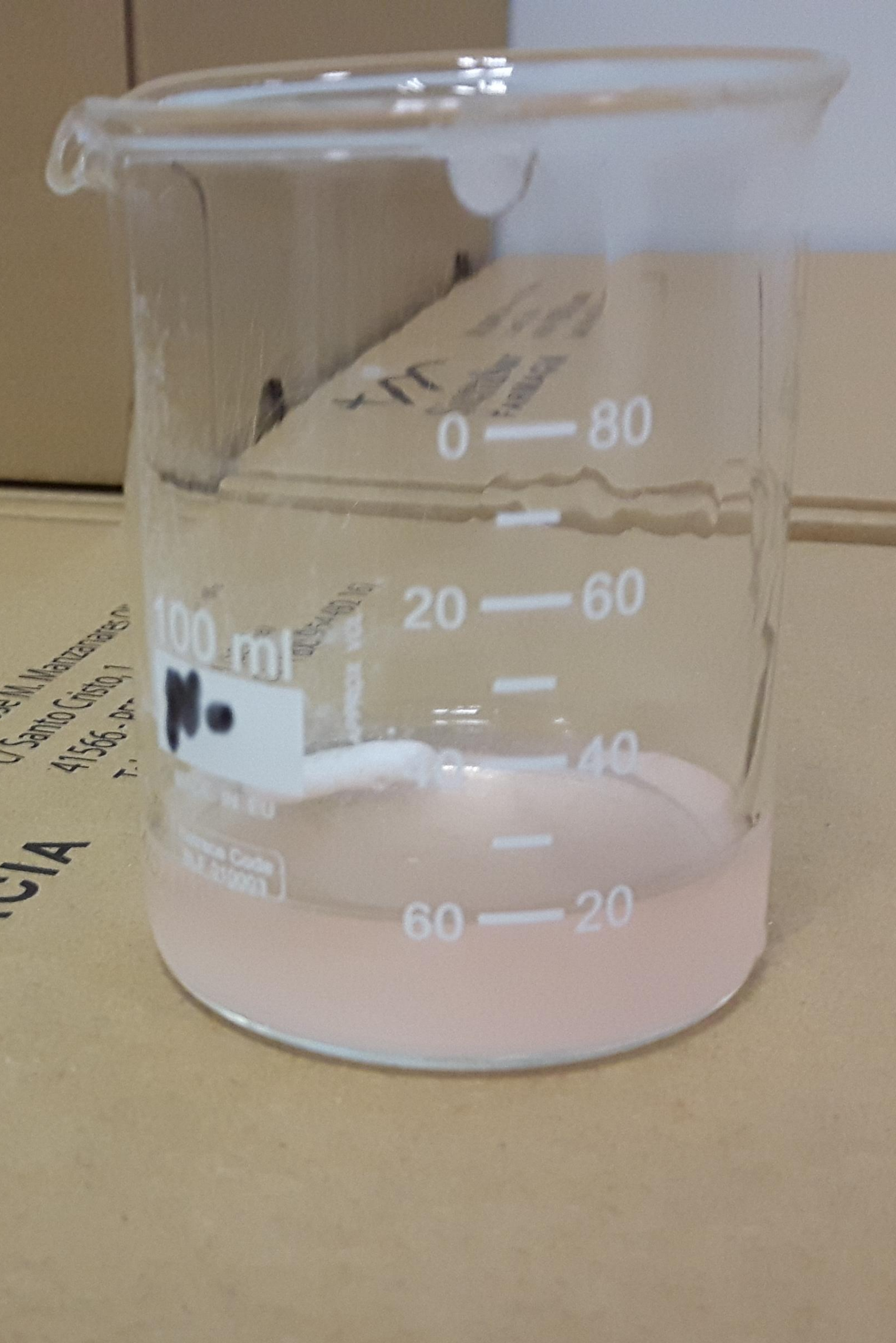
REFERENCE: Nahata MC, Pai VB. Pediatric Drug Formulations. 6th ed. Harvey Whitney Books. Cincinnati, OH, 2014.

Lot: _____ Manufacturing Date: _____ Expiry Date: _____

Quantity Prepared: _____

INGREDIENTS USED		*SOURCE*			*CHECK*	
Drug Name/Strength/Form	Quantity	Manufacturer	Lot	Expiry	Prepared By	Checked By
Nadolol 80 mg tab						
Ora Blend® qs ad						
					FINAL CHECK:	

IWK Compounding Service information can be accessed via our website, www.iwk.nshealth.ca, within the *For Health Professionals* section.


0 80
20 60
100 ml
60 20

AGÍTESE
ANTES DE USAR
CONSERVACIÓN EN NEVERA
2 a 8 °C
FARMACIA SIERRA SUR
[redacted]
Nadolol 1 gr
Excipiente jarabe suspensión csp 100 ml
VIA ORAL. Agitar antes de usar
NADOLOL 10 mg/ml. CONSERVAR EN FRIGORIFICO
Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

FAGRON
AMLODIPINO BESILATO
1 G
Amlodipini besilas
Riq. = 98.6%
H302 H315 H319 H335 P261 P280 P305+P
EAN code
0001
PH.EUR.
N°Lote: L16020228-OF-210390
Análisis: BA-34386
Fagron Ibérica SAU - Josep Tapiolas 150 -

NATIONWIDE CHILDREN'S
When your child needs a hospital, everything matters.™

Pharmacy

Drug Name	Route	Dosage Form	Concentration
Amlodipine	Oral	Suspension	1mg/mL

Formula Qty: 250mL	Shelf Life: 91 days

Equipment needed:
Mortar, pestle, graduated cylinder, stirring rod

Auxiliary Labels/Storage: Shake Well; Refrigerate
Room Temperature Stability = 56 days

Directions:

1. Crush tablets in a mortar and triturate to a fine powder.
2. Wet powder with a minimal amount of vehicle and levigate to form a viscous, but smooth and uniform paste.
3. Continue adding vehicle, geometrically, mixing well after each addition.
4. Transfer to a graduate.
5. Rinse mortar with vehicle, adding rinse to graduate.
6. QS to final volume with vehicle. Stir well.

Final Product Description: Thick, opaque, white suspension with maraschino cherry odor.
This description is for the exact products and manufacturers specified below and may vary with substitutions.

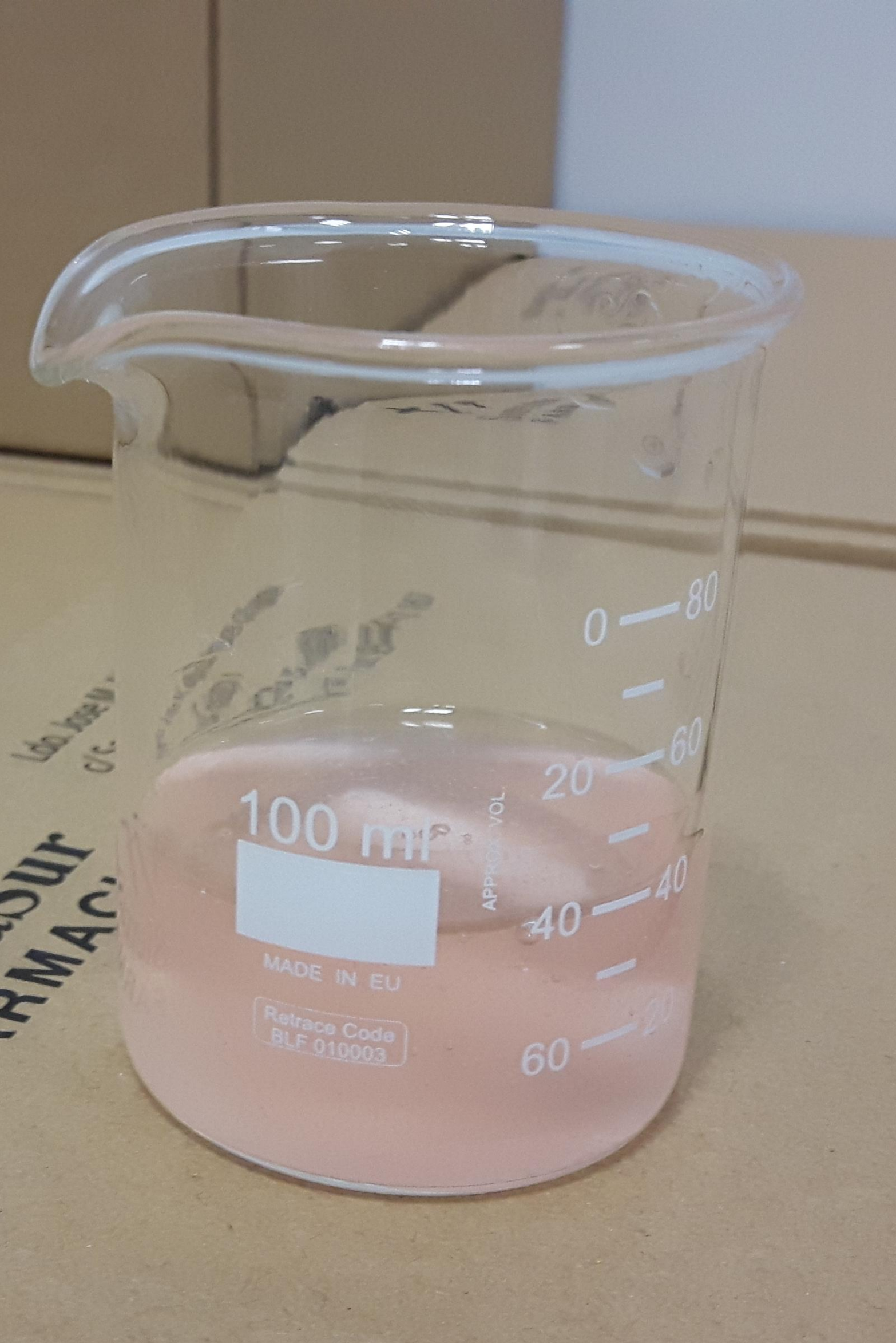
Ingredients		QS	Quantity	Units
Amlodipine 5mg Tablets	*Pfizer*		50	Tablets
Ora-Blend (or 1:1 Ora-Plus/Ora-Sweet)	*Paddock*	X	250	mL

Citations/References:

Nahata MC, Morosco RS, Hipple TF. Stability of Amlodipine Besylate in Two Liquid Dosage Forms. J Am Pharm Assoc. 1999: 39(3): 375-377.

Reviewed: 3/12/2010 TF

Nationwide Children's Hospital Disclaimer
The information provided on this site is for educational and informational purposes and may not be relied upon to direct or provide care to a patient. This material is not intended as a substitute for consulting health care professionals. The health care professionals remain solely responsible to provide and direct patient care. The information contained on this site may not be up to date due to more recent medical developments. The preparation, dispensing, and administration of pharmaceuticals is and remains the responsibility of licensed medical professional or pharmacist. Nationwide Children's Hospital assumes no liability for any injury and/or damage to persons from use of any information contained on this site.


100 ml
MADE IN EU
Retrace Code
BLF 010003
0
80
20
60
40
40
60
20

- Amlodipino 1 mg/ml suspensión oral

  Composición
  Componentes Composición
  Amlodipino 250 mg
  Metilcelulosa 1%-jarabe simple 1:1 c.s.p. 250 ml

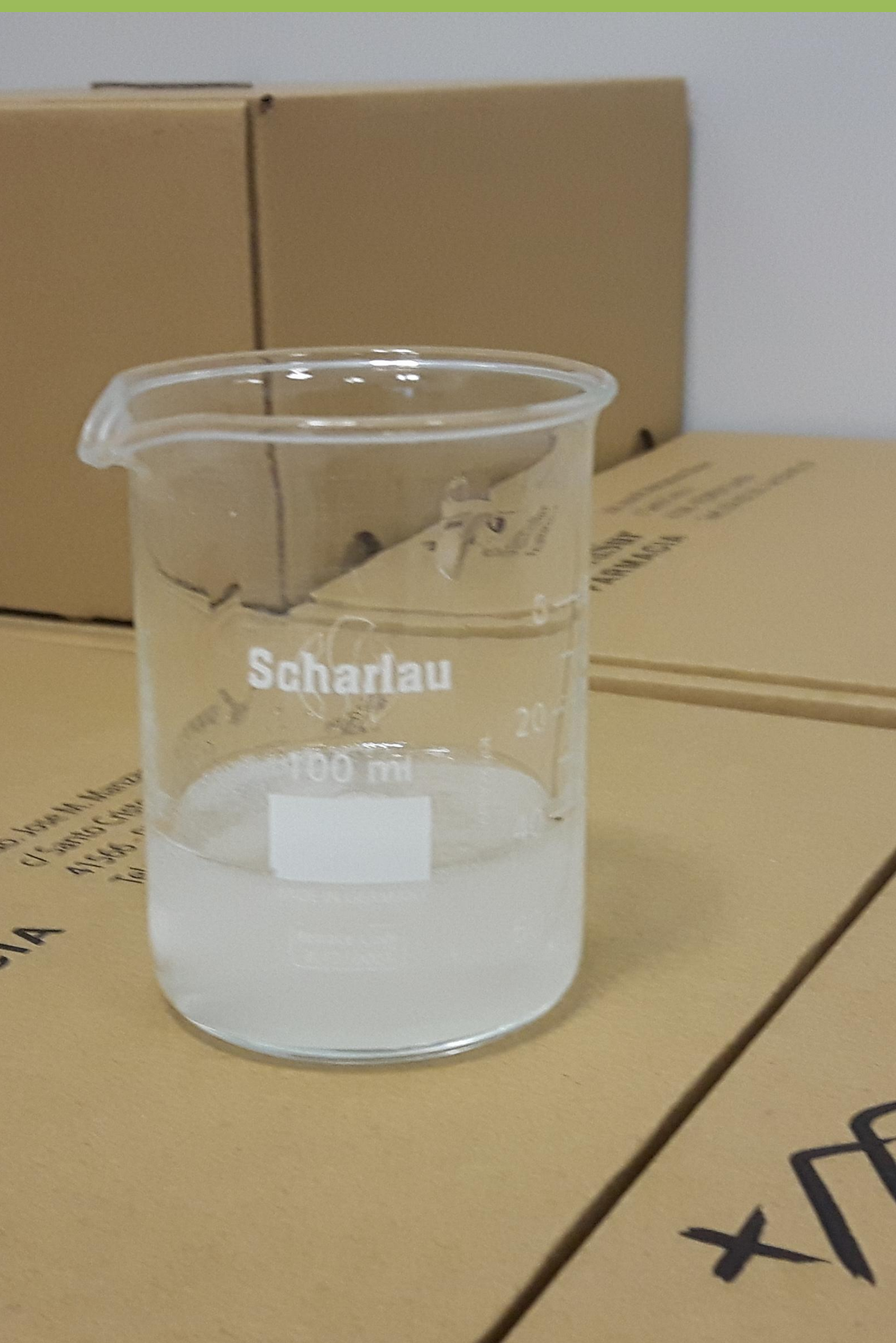
  Modo de elaboración
  1. Verter el amlodipino en un mortero.
  2. Añadir la mezcla de metilcelulosa y jarabe simple en pequeñas cantidades hasta formar una pasta uniforme.
  3. Adicionar parte del vehículo en proporciones geométricas, mezclar bien, y transferir a una probeta graduada.
  4. Lavar el mortero con porciones del vehículo e ir adicionándolo a la probeta hasta el volumen final de 250 ml.
  5. Agitar hasta perfecta homogeneización.
  6. Envasar sin dejar reposar en frasco topacio.

  Caducidad y conservación
  Estabilidad: 91 días en nevera (4 ºC) o 56 días a temperatura ambiente (25 ºC).
  Conservación: en nevera. Proteger de la luz.

  Observaciones

  En la bibliografía consultada para la elaboración de esta fórmula los autores utilizan comprimidos de amlodipino de 5 mg.
  Bibliografía
  Nahata MC, Morosco RS, Hipple TF. Stability of amlodipine besylate in two liquid dosage form. J Am Pharm Assoc (Wash) 1999; 39: 375-377.
  Nahata M, Pai V, Hipple T. Pediatric drug formulations, 5.ª ed. Harvey Whitney. Cincinnati, 2003.
  Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric dosage handbook, 9.ª ed. Lexi-Comp Clinical Reference Library. Chicago, 2002.
  MICROMEDEX® Healthcare Series Integrated Index. Vol. 124. [Base de datos en internet]. Thomson MICROMEDEX.c1974-2005.Drugdex drug evaluations: AMLODIPINE. Disponible en: http://mdxsefh.gpm.es

FUENTE SEFH


Scharlau
100 ml

VENTAJAS

Se formula con principio activo

INCONVENIENTES

Dificultad en el acceso por la no disponibilidad y por su precio

Traspaso de pacientes a farmacia hospitalaria

Encarecimiento de precio al paciente y al sistema sanitario:

PVP por gramo

AMLODIPINO

m.p. – 195,10 □ (con IVA y RE)

Especialidad – 10 □

NADOLOL

m.p. – 13,63 □/g (con IVA y RE)

Especialidad – 3,11 □/g

MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN

JOSÉ MANUEL
MANZANARES OLIVARES

FARMACIA SIERRA SUR

PEDRERA - SEVILLA

INNOVACIÓN EN FORMULACIÓN MAGISTRAL

VIII SYMPOSIUM RAFAEL ALVAREZ COLUNGA - Sevilla, 22 Abril 2016

Carmen Bau
Directora técnica - Acofarma

acofarma distribución, S.A.

INNOVAR

INNOVAR:

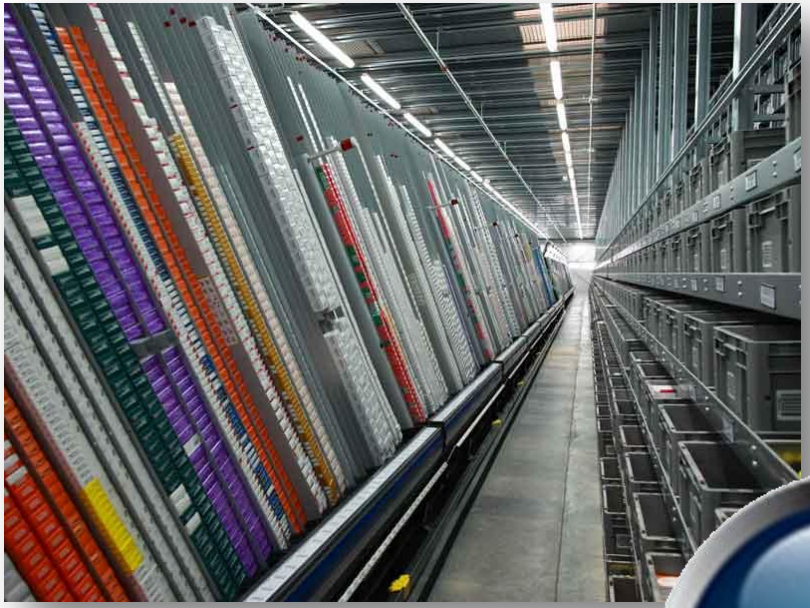
renovar, mejorar, crear, descubrir, inventar, perfeccionar, reformar, progresar

La **farmacia** (del griego *φάρμακον /fármakon/*, **'medicamento, veneno**, tóxico') **es la ciencia y práctica de la preparación, conservación, presentación y dispensación de medicamentos;**

Renovar
Mejorar
Perfeccionar
Progresar

En OFICINAS DE FARMACIA

renovar, mejorar, perfeccionar, progresar
→ En COOPERATIVAS Y DISTRIBUCIÓN



GDP

Compras

Almacén

Cuarentena

Muestreo

Informática

Control Calidad

Producción

Garantía Calidad

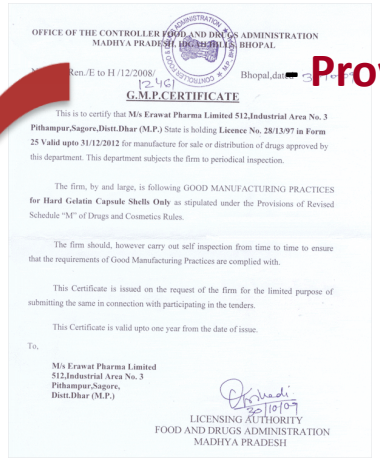
DT

renovar, mejorar,
perfeccionar, progresar
→ En INDUSTRIA

Compras

Obtención de materias primas que cumplan los criterios GMP:
MATERIAS PRIMAS DE CALIDAD FARMACÉUTICA

Proveedores


OFFICE OF THE CONTROLLER FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION
MADHYA PRADESH, HOGARFILLS, BHOPAL

Ref.No./E to H /12/2008/ Bhopal,dated

G.M.P.CERTIFICATE

This is to certify that **M/s Erawat Pharma Limited 512,Industrial Area No. 3 Pithampur,Sagore,Distt.Dhar (M.P.)** State is holding **Licence No. 28/13/97 in Form 25 Valid upto 31/12/2012** for manufacture for sale or distribution of drugs approved by this department. This department subjects the firm to periodical inspection.

The firm, by and large, is following GOOD MANUFACTURING PRACTICES **for Hard Gelatin Capsule Shells Only** as stipulated under the Provisions of Revised Schedule "M" of Drugs and Cosmetics Rules.

The firm should, however carry out self inspection from time to time to ensure that the requirements of Good Manufacturing Practices are complied with.

This Certificate is issued on the request of the firm for the limited purpose of submitting the same in connection with participating in the tenders.

This Certificate is valid upto one year from the date of issue.

To,

M/s Erawat Pharma Limited
512,Industrial Area No. 3
Pithampur,Sagore,
Distt.Dhar (M.P.)

LICENSING AUTHORITY
FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION
MADHYA PRADESH

- Proveedores con GMP

- **Envío cuestionario**
- **Revisión del Sistema de Calidad**
- **Revisión de los Flujos**
- **Producción: Equipos, limpiezas, personal, etc → Monofarmacos**
- **Risk Analysis**

-**MP que cumpla Farmacopea Europea, otra Farmacopea (BP, FDA, Japonesa) o bibliografía de reconocido prestigio**

Contratos de suminsitro

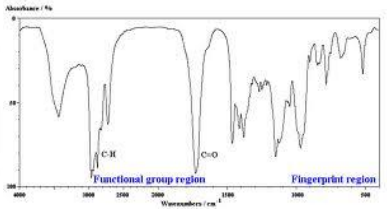
Muestreo

- De la zona de cuarentena la MP entra en la sala de muestreo

- Sala de muestreo

- Diseñada bajo GMP
- Clase A para abrir el producto
  - Flujo Laminar
- Muestreo de todos los envases que se reciben
- Personal de QC → Formación

- Realización IDENTIFICACIÓN de todos los bultos → IR



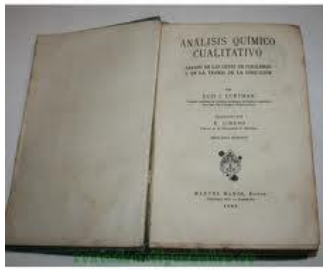
- Muestra para QC → Llevar al Laboratorio
- Identificación de los bultos con etiqueta: Muestra, fecha, firma

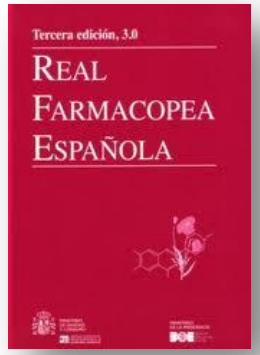
MP CUARENTENA

Control Calidad

- Identificación de la MP en la zona de muestreo

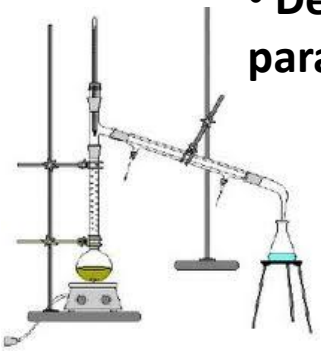
- Análisis completo de la MP según Farmacopea Europea, otras Farmacopeas o bibliografía de reconocido prestigio





- Fijar Especificaciones

•Definen una MP
• Fijas e inamovibles salvo CC
• Se deben cumplir SIEMPRE
• Describen ensayos a realizar. Técnica analítica y parámetros a cumplir, criterios de aceptación.



Producción

- Fabricación en salas blancas
- Salas sobrepresionadas, contol ªT
- Paredes lisas fácilmente lavables
- Materiales de acero inoxidable
- Flujos no cruzados, continuos

GMP

APOYO a

La FORMULACIÓN

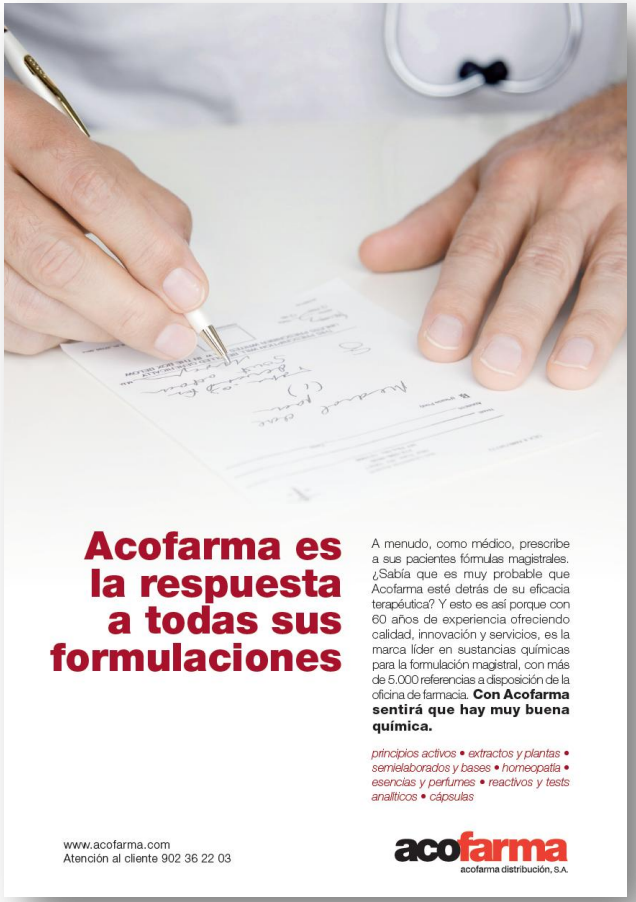
HERRAMIENTAS

INICIATIVAS PARA EL DESARROLLO DE LA FORMULACION MAGISTRAL:

- Diálogo con la Administración y trabajar conjuntamente para asegurar el correcto **vademécum, calidad y viabilidad.**

- **Innovación** en sustancias, excipientes y aplicaciones.

- Ofrecer **servicios** al formulador.



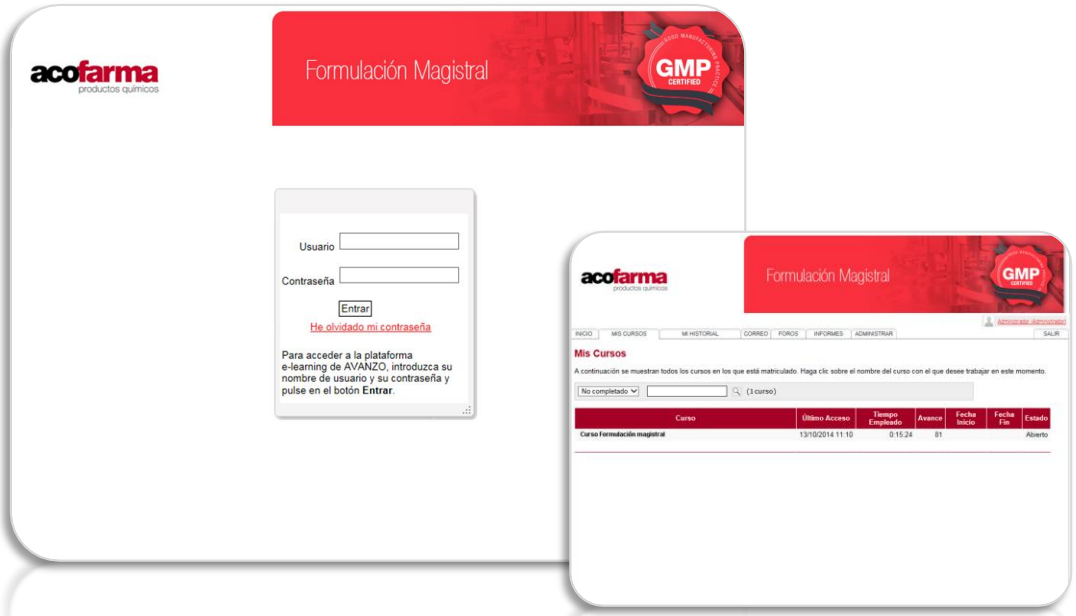
INICIATIVAS PARA EL DESARROLLO DE LA FORMULACION MAGISTRAL:

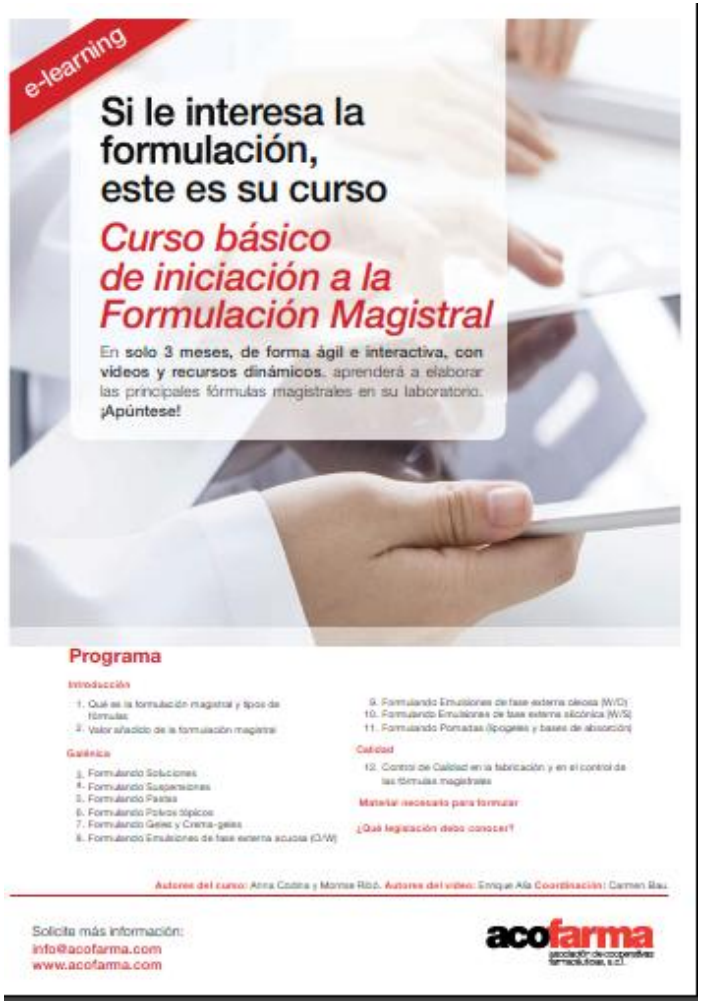
Acofarma convoca el **V Premio a la Innovación** en Formulación Magistral

Ser líderes en sustancias químicas nos obliga a más

- **Promover la Investigación** en Formulación Magistral a través del Premio **ACOFARMA**

INICIATIVAS PARA EL DESARROLLO DE LA FORMULACION MAGISTRAL:





INICIATIVAS PARA EL DESARROLLO DE LA FORMULACION MAGISTRAL:

INICIATIVAS PARA EL DESARROLLO DE LA FORMULACION MAGISTRAL:

Formulario pieles sensibles

Nombre fórmula	**Cremigel hidratante protector**
Tipo	Fórmula cosmética
Principio activo y rango dosificación	Bodyfensine®: péptido que refuerza el sistema inmunitario natural de la piel, reduciendo el riesgo de posibles infecciones. Adecuado en pieles acneicas, dosis del 2 al 5%.
Fórmula	Bodyfensine® 2% Dexpantenol 2% Alantoína 0,4% Cremigel c.s.p. 60 g
Modus operandi	Dispersar el dexpantenol en un 2% de agua. Añadir la solución al cremigel acofar. Dispersar la alantoína en un 3% de glicerina, añadir el cremigel anterior hasta la completa incorporación. Finalmente añadir el bodyfensine® hasta obtener un cremagel homogéneo. Si se desea, se puede elaborar el cremigel de la siguiente manera. Bajo agitación mecánica suave y constante, añadir al agua purificada de la fórmula los conservantes deseados (por ejemplo phenochem NIB o phenonip XB al 0,6%). Lentamente sin parar la agitación añadir un 3% de sepigel 305 hasta que se forme un cremagel homogéneo. Sin cesar la agitación añadir un 5% de mygliol 812 hasta que lo incorpore completamente. Finalmente y de modo opcional añadir el perfume (sin alérgenos)
Posología y modo de aplicación	Aplicar 2 veces al día en las zonas afectadas con un suave masaje hasta completa absorción.
Indicaciones	Usar como preparado hidratante, protector y cicatrizante de lesiones acneicas.
Caducidad y conservación	6 meses
Reacciones adversas	No se conocen

si se tiene una **buena base**,
se tiene una **buena preparación**

Gel oleoso triamcinolona acetónido

Patología: **dermatitis atópica**

Principio activo principal y rango de dosificación

Triamcinolona acetónido: corticoide de grado III, con acción antiinflamatoria (del 0,05-0,1%)

Fórmula

Triamcinolona acetónido	0,1 %
Extracto glicólico manzanilla	4 %
Extracto glicólico centella asiatica	1 %
Glicerina	5 %
Sucrabase SF® c.s.p.	100 g

Modus operandi

1. En un vaso de precipitados (o en un mortero) dispersar la triamcinolona acetónido con la glicerina, agitar.
2. Añadir los extractos a la mezcla anterior.
3. Pesar la Sucrabase SF en un vaso de precipitados y añadir la mezcla de 1+2 , agitando hasta completa dispersión. Envasar.

Posología y modo de aplicación

Aplicar 2 veces al día en las zonas afectadas con dermatitis atópica.

Indicaciones

Tratamiento de dermatitis atópica en fase aguda.

Caducidad y conservación

Conservar en envase bien cerrado a temperatura ambiente. Caducidad 1 mes.

Reacciones adversas

El uso prolongado puede provocar atrofia de la piel, especialmente en la cara y los pliegues. Este efecto secundario es menos frecuente con la hidrocortisona que con los corticoides más potentes.

FUTURO FM

DESARROLLO

FARMACIA HOSPITALIA
FARMACIA COMUNITARIA
UNIVERSIDADES

CALIDAD FÓRMULA

CALIDAD SERVICIO

CALIDAD EFICACIA

PACIENTE

DIFERENCIAS entre BEBES/ NIÑOS Y ADULTOS

1.- Diferencias Farmacocinéticas

2.- Diferencias Farmacodinámicas

3.- Ausencia de formas galénicas apropiadas

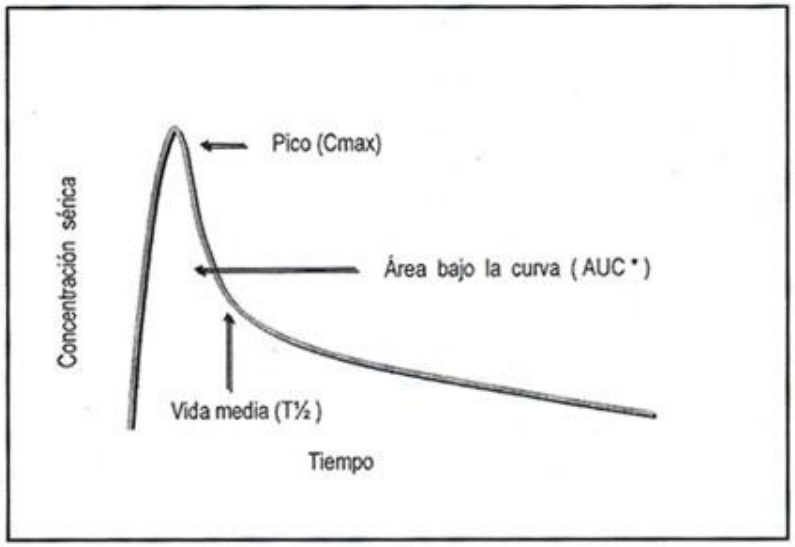
4.- Medicamentos no aprobados para su uso pediátrico

5.- Peculiaridades Farmacovigilancia pediátrica

Diferencias Farmacocinéticas

1.- Absorción

- Oral-Rectal
- Vía IM errática
- Vía cutánea y subcutánea
- Vía intravenosa



2.- Distribución

- Aumento Velocidad distribución para muchos fármacos
- Aumento Flibre
- Competición con Bilirrubina
  - BR → desplaza Fco → ↑ Flibre de Fco
  - Fco → desplaza BR → Ictericia nuclear
- Inmadura BHE

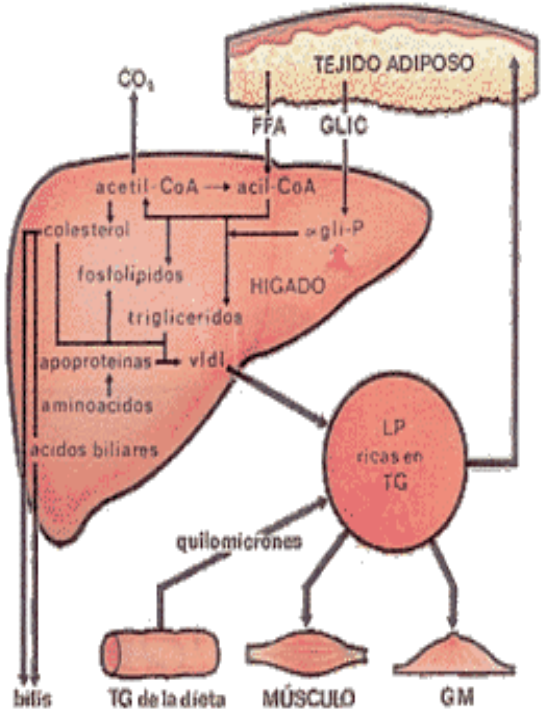
Diferencias Farmacocinéticas

3.- Metabolismo

Reacciones de biotrasformación

- **Disminuidas:**
  - **- Desmetilación**
  - **-Hidroxilación**
  - **-Glucuronoconjugación**
  - **-Acetilación**
  - **-Velocidad de eliminación y vida media**

- **Maduras:**
  - **- Conjugación Sulfato**
  - **-Conjugación glicocola**
  - **-Metilación**

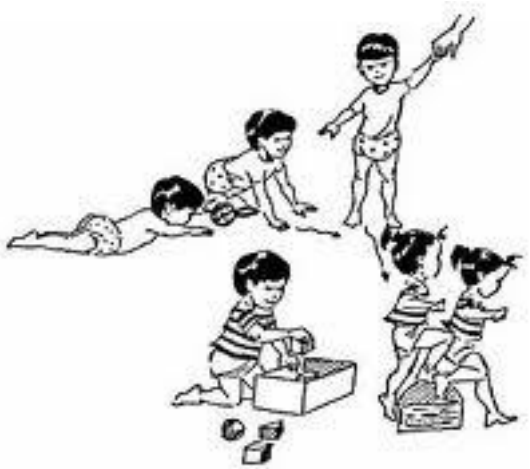


Diferencias Farmacocinéticas

3.- Metabolismo

Peculiaridades

- **Maduración de enzimas a diferentes edades**
  - **Ausencia de vías metabólicas detoxificadoras**
  - **Compensación vías aberrantes**



- **Adolescencia actividad enzimática**

- **Hígado mejor protegido**

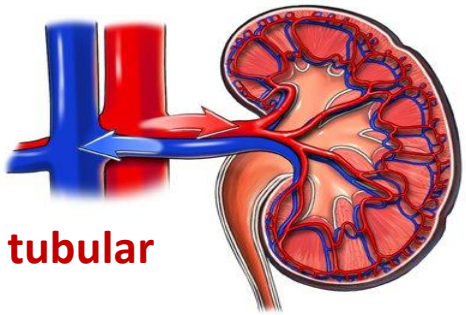
- **Farmacogenética no expresada fenotípicamente**

Diferencias Farmacocinéticas

4.- Excreción

Retraso en la eliminación

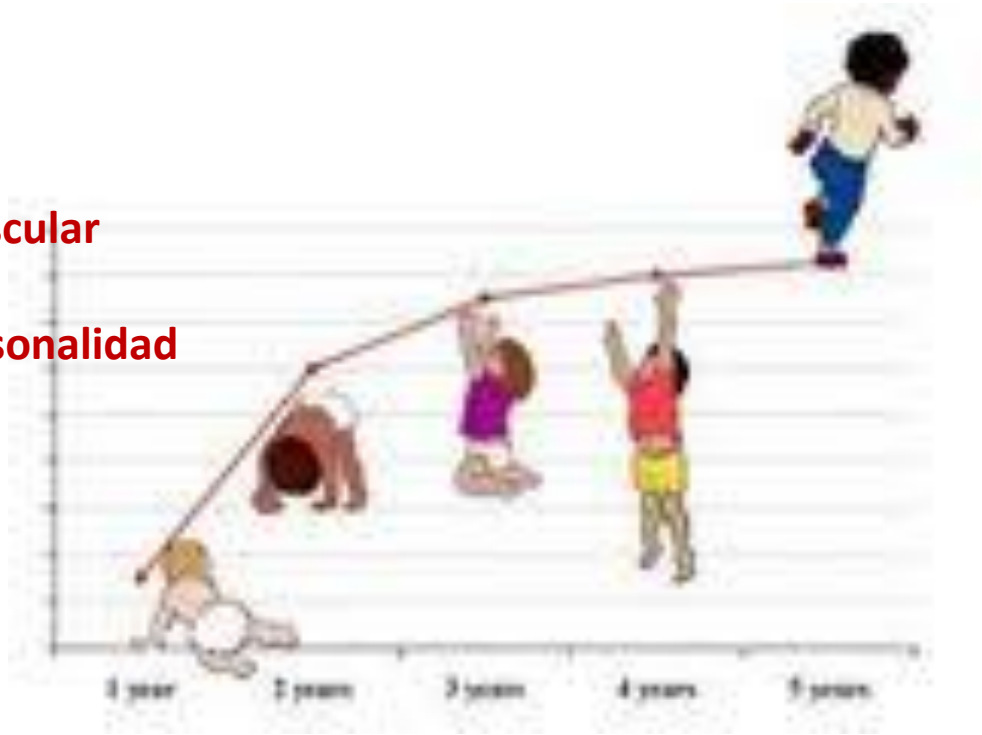
- ↓ • Filtración Glomerular
- ↓ • Secreción y reabsorción tubular



- ↓ CLEARANCE → ↓ DOSIS
- ↑ VIDA MEDIA → ↑ INTERVALO POSOLÓGICO

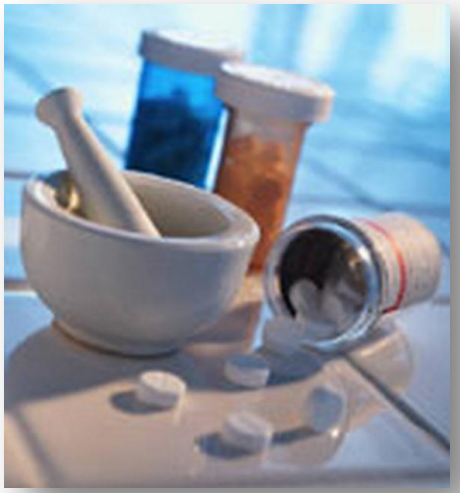
Diferencias Farmacocinéticas

- Maduración de receptores
- Crecimiento
- Desarrollo sistema cardiovascular
- Maduración intelectual, personalidad
- Otros



Ausencia de Formas Galénicas

- Adaptación de formas existentes
- Estabilidad de preparaciones extemporáneas
- Estudios de Bioequivalencia necesarios



Peculiaridades de la Farmacovigilancia

- Faltan datos acerca de la seguridad

- Toxicidad de los medicamentos
  - API
  - Excipientes

- Infranotificación

- Tipos Efectos INDESEABLES
  - Efectos farmacológicos propios
  - Interferencia con el desarrollo
    - -Maduración
    - -Crecimiento
  - Efectos tardíos

Medicina Personalizada

En el tratamiento de las enfermedades pediátricas, ocurre que no existen preparados industriales apropiados a las condiciones del paciente (edad, peso…) por lo cual se ha de recurrir a tratamientos personalizados o "a medida" del paciente a través de la formulación magistral.

En la prescripción y elaboración de este tipo de medicación se ha de considerar:

a) Principio activo y dosificación
b) Excipientes
c) Procedimientos de elaboración
d) Periodos de validez o fecha de caducidad del preparado

Medicina Personalizada

CONSIDERACIONES PREVIAS

Elección de excipientes según la edad

Un factor muy importante para elegir los excipientes es la edad del paciente.
En el caso de pediatría, la EMEA ha establecido diferentes grupos de edad:

1. Recién nacidos pre-término: Nacidos al menos con 37 semanas de gestación.
2. Recién nacidos a término: entre 0 y 27 días.
3. Niños y lactantes: entre 28 días y 23 meses.
4. Niños: entre 2 y 11 años.
5. Adolescentes: de 12 a 16 ó 18 años dependiendo de regiones.

En general, en los 3 primeros grupos habría que intentar evitar excipientes "innecesarios" tales como conservantes, edulcorantes, saborizantes… Esto es especialmente importante en las edades más tempranas, debiendo mesurar el balance beneficio/riesgo en los mayores. En todo caso, **se ha describir en la etiqueta los excipientes, sobre todo aquellos de declaración obligatoria de forma cualitativa y cuantitativa.**

Medicina Personalizada

CONSIDERACIONES PREVIAS

Elección de excipientes según la edad

Para elegir los excipientes es necesario conocer muy bien la solubilidad del API y si se va a formular una solución o una suspensión.

El agua de calidad farmacéutica es la purificada, nunca destilada.
Otro tipo de especificación admisible es el agua para inyección o API (WFI).

Para cualquier formulista es prioritario el uso de principio activo (pureza real conocida), de calidad farmacéutica. No especialidades.

Medicina Personalizada

CONSIDERACIONES PREVIAS

Elección de excipientes según la edad

Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use

1 August 2013
EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
Paediatric Committee (PDCO)

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Medicina Personalizada

CONSIDERACIONES PREVIAS

Elección de excipientes según la edad

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use

Formas Acuosas de dosificación líquida en envases de dosis múltiples necesitarán normalmente sustancias conservantes, mientras que las formas de dosificación sólidas orales normalmente no lo requieren.

Las preparaciones **líquidas orales conservadas** en general, **se consideran aceptables** para su uso en niños desde su nacimiento si bien los conservantes (y cualesquier otro excipiente), **deben ser seguros** para los niños en el grupo (s) de edad objetivo.

El volumen de la dosis de una preparación líquida oral puede tener un impacto en la aceptabilidad del paciente. Pequeños volúmenes normalmente se toleran mejor para las preparaciones con problemas de palatabilidad conocidos

Medicina Personalizada

CONSIDERACIONES PREVIAS

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Elección de excipientes según la edad

Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use

En las suspensiones orales deben considerarse las características físico-químicas de la suspensión tales como la viscosidad como un atributo crítico de calidad.

Cuando la sedimentación no se puede evitar, se requiere fácil re-suspensión con agitación de moderada a reducir el riesgo de insuficiencia de errores de estrechar la dosificación debido a la distribución no homogénea de la sustancia activa.

Medicina Personalizada

CONSIDERACIONES PREVIAS

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Elección de excipientes según la edad

Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use

La elección de los excipientes adecuados en un medicamento pediátrico es uno de los elementos clave de su desarrollo farmacéutico

La ingesta de un excipiente puede dar lugar a una exposición diferente en los niños que en los adultos, o en niños de diferentes edades.
También el excipiente puede tener un efecto diferente en el desarrollo de diversos órganos.

Un enfoque conservador se debe seguir en el caso de datos limitados de seguridad pertinentes a la utilización de un excipiente .

Medicina Personalizada

CONSIDERACIONES PREVIAS

Elección de excipientes según la edad

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use

Aspectos deben ser considerados al seleccionar un excipiente adecuado para su inclusión en un medicamento pediátrico:

- **perfil de seguridad del excipiente para los niños en el grupo (s) de edad objetivo sobre la base de la exposición única y todos los días (y no la concentración)**
- **la duración esperada del tratamiento es decir, a corto plazo (dosis única / días) frente a largo plazo (semanas, meses, crónica)**
- **la gravedad de la afección a tratar**
- **la aceptabilidad del paciente incluyendo la palatabilidad**
- **alergias y sensibilización**

Medicina Personalizada

CONSIDERACIONES PREVIAS

Elección de excipientes según la edad

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use

COLORANTES

El uso de cualquier agente colorante específico en una preparación pediátrica debe ser discutido y justificado en términos de potencial alergénico, implicaciones toxicológicas mínimas en el grupo de edad (es), la aceptabilidad del paciente y la necesidad de evitar errores de dosificación accidentales.

Medicina Personalizada

CONSIDERACIONES PREVIAS

Elección de excipientes según la edad

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use

SABORIZANTES

La Palatabilidad adecuada juega un papel importante en la aceptación del paciente, sobre todo en formulaciones líquidas orales, y puede ser necesario la adición de saborizantes para lograr este objetivo.

El fundamento para el uso de un sabor particular en una preparación pediátrica debe describirse y justificarse claramente. La composición cualitativa y cuantitativa de los componentes de la sustancia aromática con una acción o efecto debe ser proporcionada. Debe evaluarse la seguridad de dicha sustancia incluyendo el riesgo de alergias y sensibilización.

Medicina Personalizada

CONSIDERACIONES PREVIAS

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Elección de excipientes según la edad

Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use

CONSERVANTES

El uso de conservantes se considera aceptable en las preparaciones multidosis.

Sin embargo, para muchos conservantes todavía hay datos limitados con respecto a los niveles de exposición segura en niños de diferentes edades.

La necesidad de conservar una preparación pediátrica y la elección del sistema conservante a la menor concentración posible debe estar justificada en términos de equilibrio entre beneficio y riesgo.

Medicina Personalizada

CONSIDERACIONES PREVIAS

Elección de excipientes según la edad

European Medicines Agency
Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

London, 28 July 2006
EMEA/CHMP/PEG/194810/2005

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP)

REFLECTION PAPER: FORMULATIONS OF CHOICE FOR THE PAEDIATRIC POPULATION

AGREED BY PAEDIATRIC WORKING PARTY & QUALITY WORKING PARTY	May 2005
ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION	23 June 2005
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)	31 December 2005
AGREED BY PAEDIATRIC WORKING PARTY	28 July 2006
ADOPTION BY CHMP	21 September 2006

Medicina Personalizada

CONSIDERACIONES PREVIAS

Elección de excipientes según la edad

SABORIZANTES

Table 5.1: Flavour type

Basic sensation	Flavour to cover this taste
Acid	cherry, lemon, lime, mandarin, orange, strawberry
Alkaline	banana, caramel, cherry, liquorice, passion-fruit, peach
Bitter	cherry, chocolate, grapefruit, liquorice, strawberry, peach, raspberry, tutti-frutti
Salty	caramel, grapefruit, lemon, orange, vanilla
Sweet	banana, caramel, cream, chocolate, grape, vanilla

Table 5.2 Flavour preferences in Europe as a function of the disease of the target population

Condition	Associated flavour
Pain, fever, allergy, infections	cherry, strawberry, banana, caramel
Vitamin deficiency (Multivitamins)	blackcurrant, lemon, lime, mandarin, orange
Indigestion (Antacids)	lemon, lime, orange, peppermint

Medicina Personalizada

CONSIDERACIONES PREVIAS

Elección de excipientes según la edad

EDULCORANTES

El uso de productos que contengan grandes cantidades de azúcar deben evitarse en los niños

La sacarina, sacarosa, sorbitol, aspartamo, y fructosa son los edulcorantes más utilizados en los EEUU a menudo, se combinan en la preparación de líquidos orales dos o más edulcorantes

El uso de sorbitol y lactosa puede ser asociado con diarrea y dolor abdominal, pero rara vez la cantidad empleada en la industria farmacéutica es suficientemente grande para ser responsable de estos efectos.

Medicina Personalizada

CONSIDERACIONES PREVIAS

Elección de excipientes según la edad

COLORANTES

Existen actualmente más de 100 agentes colorantes aprobados por la FDA para su uso en preparaciones farmacéuticas .
La mayoría de líquidos orales contienen entre uno y tres colorantes diferentes

Algunos de los colorantes asociados con hipersensibilidad reacciones incluyen colorantes azoicos tales como tartrazina (FD & C Yellow 5), FD & C Yellow 6, FD & C Red 36, FD & C Red 17, y colorantes de trifenilmetano (FD & C Blue 1 y 2 y verde 3). Los primeros dos de estos colorantes (Yellow 5 y 6) tienen demostrado reactividad cruzada con ácido acetil salicílico e indometacina.

Colorantes de quinolina (Yellow 10 y 11) se han relacionado con la sensibilización de contacto.
Algunos colorantes de xanteno (FD & C Rojo 3 y Red 22) son potentes fotosensibilizantes

Medicina Personalizada

CONSIDERACIONES PREVIAS

Elección de excipientes según la edad

SOLVENTES

El etanol se usa comúnmente como un disolvente en la fabricación de líquidos orales

En 1984, la Academia Americana de Pediatría recomienda limitar el contenido de alcohol o no más de 5% y restringir el volumen de productos que contienen alcohol

En 1993, un comité que representa la FDA e Industria acordó limitar su uso en medicamentos líquidos orales:
- productos diseñados para niños de menos de seis años de edad debería ser libre de alcohol.
- Los productos etiquetados para los niños de 6-12 años de edad no deben contener más de 5% de alcohol.

Medicina Personalizada

CONSIDERACIONES PREVIAS

Elección de excipientes según la edad

CONSERVANTES

Benzyl Alcohol / Benzoic Acid / Benzoates

Benzyl alcohol is often used as a preservative in injectable medicinal products. It must not be given to neonates due to their immature metabolism. In developing pharmaceutical preparations for use in young paediatric patients up to three years old, benzyl alcohol should be carefully evaluated and may best be avoided (2-4). It may cause pain on injection. Benzoic acid, sodium benzoate and potassium benzoate when used in parenteral dosage forms may increase the risk of jaundice in neonates.

Medicina Personalizada

CONSIDERACIONES PREVIAS

Elección de excipientes según la edad

Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use.

25 April 2013
EMA/CHMP/SWP/272921/2012
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Medicina Personalizada

CONSIDERACIONES PREVIAS

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use.

El artículo del CHMP opinión científica sobre "los riesgos potenciales de los agentes carcinógenos, mutágenos y tóxicas para la reproducción cuando se utilizan como excipientes en medicamentos de uso humano".

Como conservante antimicrobiano, la Directriz EMA de excipientes en el expediente de solicitud de la autorización de comercialización de un medicamento (EMEA / CHMP / QWP / 396951/2006) afirma en su introducción: "Los conservantes antimicrobianos se añaden normalmente para prevenir la proliferación microbiana en virtud de las condiciones de uso. Estas propiedades se deben a ciertos grupos químicos que suelen ser perjudiciales a las células vivas y por lo tanto podrían estar asociados con ciertos riesgos cuando se utiliza en los seres humanos. **De este modo inclusión de conservantes antimicrobianos o antioxidantes en un medicamento necesitan especial justificación. Siempre que sea posible el uso de estas sustancias se debe evitar, en particular en caso de formulaciones pediátricas. La concentración usada debe estar en el nivel más bajo posible ".**

Medicina Personalizada

CONSIDERACIONES PREVIAS

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use.

En las formulaciones farmacéuticas orales, las combinaciones de metilparabeno y propilparabeno se aplican con concentraciones que van generalmente desde 0,015 hasta 0,2% para metilparabeno y 0,02% a 0,06% para propilparabeno.

Sobre la base de la posología actual de los medicamentos que contienen propilparabeno, una concentración de 0,06% correspondería a una ingesta oral máxima de propilparabeno de aproximadamente 50 mg / día (o 1 mg / kg / día cuando se basa en un paciente que pesa 50 kg).

Medicina Personalizada

CONSIDERACIONES PREVIAS

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use.

Metilparabeno no se ha asociado con efectos adversos en los machos y hembras reproductoras de las ratas jóvenes o en los estudios de desarrollo embriofetal.

Esto permite llegar a la conclusión de que el uso de metilparabeno en formulaciones orales de hasta 0,2% del producto no es un riesgo para los seres humanos, incluyendo la población pediátrica cualquiera que sea el grupo de edad.

En cuanto a propilparabeno, se ha detectado cierta actividad estrogénica 10.000 veces menor que la actividad de estradiol in vitro

Medicina Personalizada

CONSIDERACIONES PREVIAS

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use.

Para los niños menores de 2 años faltan datos toxicológicos de propilparaben.
Sin embargo márgenes de seguridad identificados en adultos y niños mayores de 2 años dan resultados tranquilizadores.
Sin embargo, para los niños menores de 2 años se necesitan más datos de exposición para propilparabeno.
El uso de una formulación propilparabeno que contiene para los muy jóvenes podía justificarse sobre una base de caso por caso desde una perspectiva de beneficio / riesgo, ponderando la necesidad de tratamiento frente al riesgo potencial.
Esta evaluación debe tener en cuenta varios factores tales como la posología y la concentración de propilparabeno, la duración del tratamiento, la gravedad de la enfermedad y la disponibilidad de tratamientos alternativos.

Medicina Personalizada

CONSIDERACIONES PREVIAS

ESTABILIDAD O PERIODO DE VALIDEZ

* **Periodo de estabilidad fisicoquímica:** lapso de tiempo durante el cual en el medicamento se mantiene un **rango de concentración definida de principio activo sin la aparición de sustancias de degradación** ni modificación de características establecidas por Farmacopea.

* **Periodo de estabilidad microbiológica**: es aquél durante el cual no se observa crecimiento microbiano superior al establecido por Farmacopea.

* **Periodo de estabilidad organoléptica**: el referido al tiempo que el medicamento es capaz de mantenerse con unas **características organolépticas definidas**.

Medicina Personalizada

CONSIDERACIONES PREVIAS

ESTABILIDAD O PERIODO DE VALIDEZ

Si es necesario se deben indicar dos fechas de validez:

a) Periodo de **validez en el acondicionado primario** sin contacto con el aire
b) **una vez abierto**.

Importante en elaboraciones **sin conservantes**: cuando estas hayan sido **preparadas en forma estéril** y mantenidas en las condiciones indicadas (Tª ambiente: 25º C o frigorífico: 4º C), **el periodo de validez irá referido al primer uso**.

En estos casos ***una vez abierto***, **no es aconsejable**, salvo excepción, **sobrepasar los 14 días**, tras los cuales deberá desecharse la fórmula.

Soluciones orales

Formulación

- **principio activo: [C], solubilidad**
- **selección vehículo adecuado**
- **adición de otros excipientes**
- **reguladores de pH**
- **reguladores viscosidad**
- **solubilizantes**
- **edulcorantes, colorantes, aromatizantes**

Solubilidad del principio activo:

Crítico: contener dosis adecuada en un volumen (no > 10 mL)

solubilidad depende: pH solución, temperatura, agitación

Al formular soluciones se debe considerar lo siguiente:

- **Propiedades físicas y químicas** de las materias primas
- **Orden de mezclado** y excipientes
- Técnica de **preparación**
- **Incompatibilidades y almacenamiento**
- **Estabilidad** y potencia de los componentes
- **Etiquetado** incluyendo advertencias

Al solubilizar un principio activo se debe tener en cuenta que:

- A menor **tamaño de partícula** mayor velocidad de disolución

- La **agitación** y generalmente un aumento de la temperatura aumentan la velocidad de disolución

- Cuanto **más soluble** sea el principio activo **mayor** será su **velocidad de disolución**

- La utilización de un **solvente viscoso** disminuye la velocidad de disolución

Al solubilizar un principio activo se debe tener en cuenta que:

- **Un electrolito puede afectar la velocidad de disolución de un compuesto (ej. aumenta la solubilización de globulinas)**

- **Los alcaloides base o compuestos nitrogenados de elevada masa molar son poco solubles, pero su solubilidad aumenta si disminuye el pH del medio**

- **La solubilidad de compuestos ácidos, poco solubles, aumenta al aumentar el pH del medio**

”El conocimiento es la habilidad más valiosa que uno puede vender” Barack Obama

“Si quieres llegar rápido, camina solo. Si quieres llegar lejos, camina en grupo”. Proverbio Africano

Novedades en Formulación

22 Abril 2016

Marta Martínez (Innovation manager)

Asociación de Formulistas de Andalucía

FAGRON

Excipientes orales líquidos: SyrSpend® SF

Gama SyrSpend®SF: Productos

pH 4-5 :
MAYORÍA DE FORMULACIONES

SyrSpend®SF liquid Cherry

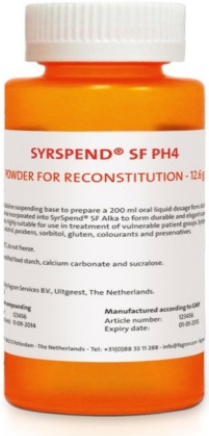
Un sólo Producto LISTO PARA USAR

473 ml
SIN PARABENOS
SABOR CEREZA

Gama SyrSpend®SF: Productos

pH 4-5 :
MAYORÍA DE FORMULACIONES

SyrSpend®SF pH4 DRY



Polvo previamente pesado
para elaborar una suspensión de 200 ml

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

Gama SyrSpend®SF: Productos

pH >7 :
FORMULACIONES OMEPRAZOL

SyrSpend® SF Alka 6,3 g/ 100ml

Polvo previamente pesado
para elaborar una suspensión de 100 ml

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

Seguridad: SyrSpend® SF

Ingredientes :

- Ingredientes seguros

  Formulado para pacientes vulnerable
- Active Suspending Technology

  Dosis precisa y uniforme a lo largo de todo el tratamiento

Mayor nº de Estudios Estabilidad :

- Compatibilidad probada:

  Respaldado por estudios de estabilidad científicos

Compatibilidad sonda nasogástrica

FAGRON

Ingredientes Seguros

INGREDIENTES	RIESGOS	SYRSPEND® SF	OTROS
Alcohol Bencílico	Acidosis metabólica, depresión respiratoria/nerviosa.	**NO 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**
Colorante	Reacciones alérgicas.	**NO CONTIENE**	
Etanol	Efectos tóxicos, especialmente en niños y ancianos.	**NO CONTIENE**	
Glicerol	Inflamación gastrointestinal, ulceración y diarrea. Elevado valor calórico.	**NO CONTIENE**	**SI CONTIENE**
Parabenos	Hipersensibilidad. Efectos tóxicos probados en muchos estudios.	**NO CONTIENE**	**SI CONTIENE**
Propilenglicol	Reacciones alérgicas, sobretodo en niños.	**NO CONTIENE**	
Sorbitol	Elevada osmolalidad(*), diarrea.	**NO CONTIENE**	**SI CONTIENE**
Sucrosa	Caries. No adecuada para diabéticos.	**NO CONTIENE**	**SI CONTIENE**

Compatibilidad probada

Abril 2016:

- **106** Estudios de estabilidad
- **7** p.a caducidad >
- **13** p.a nuevos en TC
- **52** Estudios publicados

¡NOVEDAD!

7 p.a > caducidad vs 2015

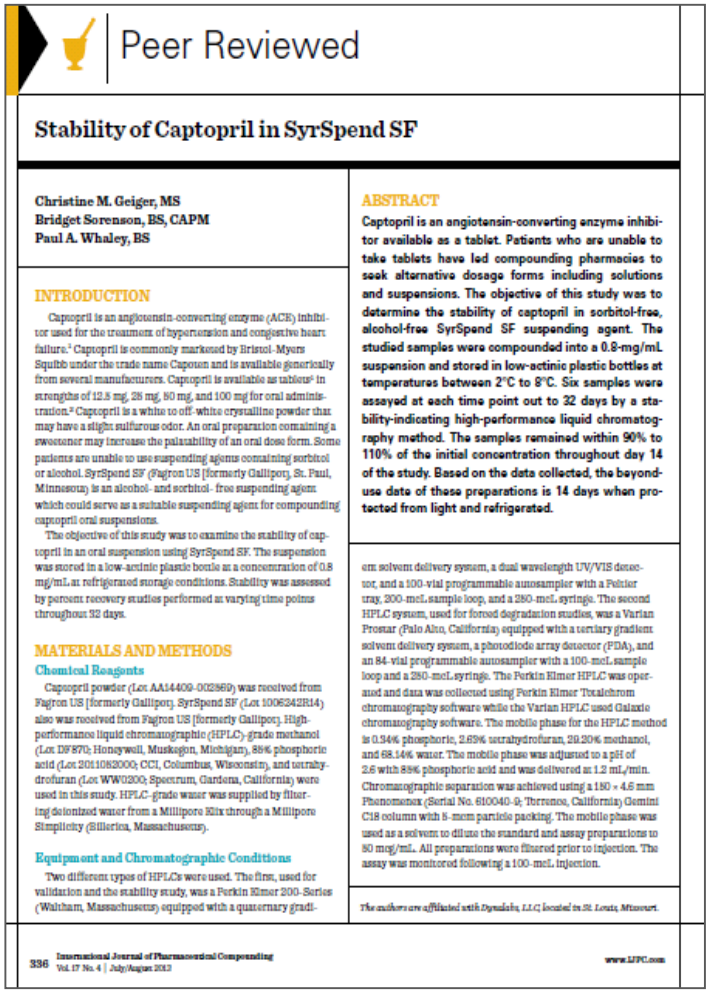
Principios activos	Concentración	Cambios Caducidad SyrSpend pH4 Liquid / pH4 Dry
Alprazolam	1 mg/ml	90 d (2-8ºC/15-25ºC) / 60 d (2-8ºC)
Carvedilol	1 mg/ml	90 d (2-8ºC/15-25ºC) / 60 d (2-8ºC)
Glutamina	250 mg/ml	90 d (2-8ºC/15-25ºC) / 60 d (2-8ºC)
Nifedipino	4 mg/ml	92 d (2-8ºC/15-25ºC) / 60 d (2-8ºC)
Propranolol HCl	1 mg/ml	90 d (2-8ºC/15-25ºC) / 60 d (2-8ºC)
Ranitidina HCl	14 mg/ml	58 d/ 36d (2-8ºC/15-25ºC) / 58 d (2-8ºC)
Riboflavina (Vit. B2)	10 mg/ml	90 d (2-8ºC/15-25ºC) / 60 d (2-8ºC)

13 p.a nuevos vs 2015

Principios activos	Dosis
Acetazolamida	25 mg/ml
Atropina Sulfato	0,1 mg/ml
Baclofeno	10 mg/ml
Ciprofloxacino	50 mg/ml
Dipiridamol	10 mg/ml
Esomeprazol	3 mg/ml
Espironolactona + Hidroclorotiazida	5/5 mg/ml
Mebeverine HCl	10 mg/ml
Nitrofurantoína	2 mg/ml
Pantoprazol sódico	3 mg/ml
Propiltiouracilo	5 mg/ml
Quinidina Sulfato	10 mg/ml
Topiramato	5 mg/ml

52 Estudios publicados

International Journal of Pharmaceutical Compounding antes 2015



Peer Reviewed

Stability of Captopril in SyrSpend SF

Christine M. Geiger, MS
Bridget Sorenson, BS, CAPM
Paul A. Whaley, BS

ABSTRACT

Captopril is an angiotensin-converting enzyme inhibitor available as a tablet. Patients who are unable to take tablets have led compounding pharmacies to seek alternative dosage forms including solutions and suspensions. The objective of this study was to determine the stability of captopril in sorbitol-free, alcohol-free SyrSpend SF suspending agent. The studied samples were compounded into a 0.8-mg/mL suspension and stored in low-actinic plastic bottles at temperatures between 2°C to 8°C. Six samples were assayed at each time point out to 32 days by a stability-indicating high-performance liquid chromatography method. The samples remained within 90% to 110% of the initial concentration throughout day 14 of the study. Based on the data collected, the beyond-use date of these preparations is 14 days when protected from light and refrigerated.

INTRODUCTION

Captopril is an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor used for the treatment of hypertension and congestive heart failure.[1] Captopril is commonly marketed by Bristol-Myers Squibb under the trade name Capoten and is available generically from several manufacturers. Captopril is available as tablets[2] in strengths of 12.5 mg, 25 mg, 50 mg, and 100 mg for oral administration.[3] Captopril is a white to off-white crystalline powder that may have a slight sulfurous odor. An oral preparation containing a sweetener may increase the palatability of an oral dose form. Some patients are unable to use suspending agents containing sorbitol or alcohol. SyrSpend SF (Fagron US [formerly Gallipot], St. Paul, Minnesota) is an alcohol- and sorbitol- free suspending agent which could serve as a suitable suspending agent for compounding captopril oral suspensions.

The objective of this study was to examine the stability of captopril in an oral suspension using SyrSpend SF. The suspension was stored in a low-actinic plastic bottle at a concentration of 0.8 mg/mL at refrigerated storage conditions. Stability was assessed by percent recovery studies performed at varying time points throughout 32 days.

MATERIALS AND METHODS

Chemical Reagents

Captopril powder (Lot AA14409-002869) was received from Fagron US (formerly Gallipot). SyrSpend SF (Lot 1006242R14) also was received from Fagron US (formerly Gallipot). High-performance liquid chromatographic (HPLC)-grade methanol (Lot DF870; Honeywell, Muskegon, Michigan), 85% phosphoric acid (Lot 2011082000; CCI, Columbus, Wisconsin), and tetrahydrofuran (Lot WW0200; Spectrum, Gardena, California) were used in this study. HPLC-grade water was supplied by filtering deionized water from a Millipore Elix through a Millipore Simplicity (Billerica, Massachusetts).

Equipment and Chromatographic Conditions

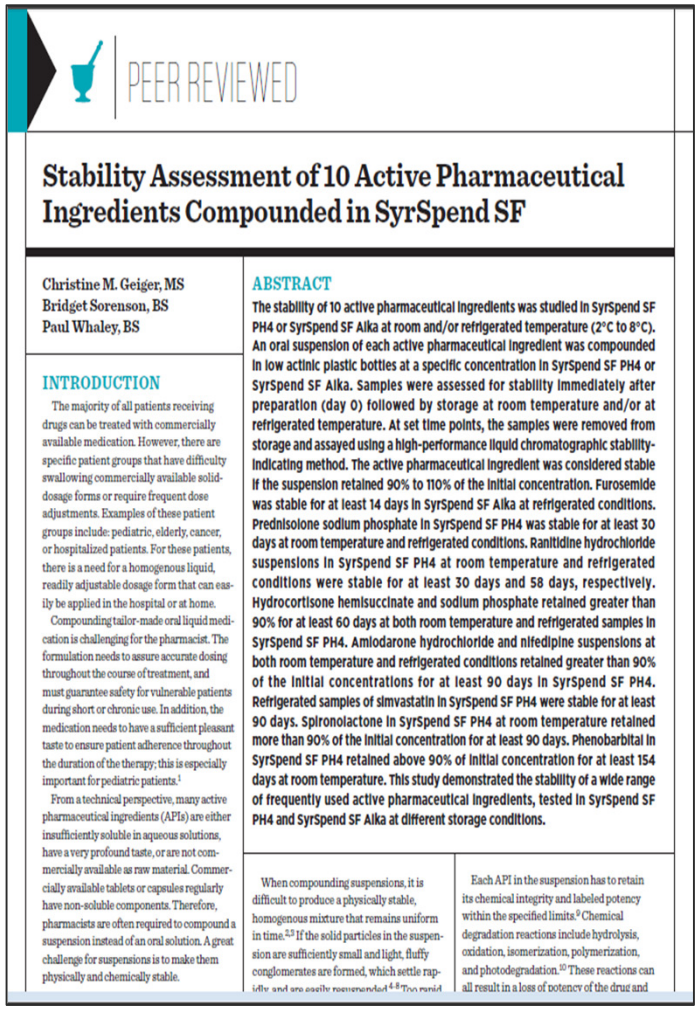
Two different types of HPLCs were used. The first, used for validation and the stability study, was a Perkin Elmer 200-Series (Waltham, Massachusetts) equipped with a quaternary gradient solvent delivery system, a dual wavelength UV/VIS detector, and a 100-vial programmable autosampler with a Peltier tray, 200-mcL sample loop, and a 250-mcL syringe. The second HPLC system, used for forced degradation studies, was a Varian Prostar (Palo Alto, California) equipped with a tertiary gradient solvent delivery system, a photodiode array detector (PDA), and an 84-vial programmable autosampler with a 100-mcL sample loop and a 250-mcL syringe. The Perkin Elmer HPLC was operated and data was collected using Perkin Elmer Totalchrom chromatography software while the Varian HPLC used Galaxie chromatography software. The mobile phase for the HPLC method is 0.94% phosphoric, 2.69% tetrahydrofuran, 29.20% methanol, and 68.14% water. The mobile phase was adjusted to a pH of 2.6 with 88% phosphoric acid and was delivered at 1.2 mL/min. Chromatographic separation was achieved using a 150 × 4.6 mm Phenomenex (Serial No. 610040-9; Torrence, California) Gemini C18 column with 5-mcm particle packing. The mobile phase was used as a solvent to dilute the standard and assay preparations to 80 mcg/mL. All preparations were filtered prior to injection. The assay was monitored following a 100-mL injection.

The authors are affiliated with Dynalabs, LLC, located in St. Louis, Missouri.

11 Principios activos	Concentración	Revista
Captopril	0.8 mg/ml	IJPC
Gabapentina	50 mg/ml	IJPC
Metronidazol benzoato	80 mg/ml	IJPC
Midazolam HCl	1 mg/ml	IJPC
Omeprazol base	2 mg/ml	IJPC
Oseltamivir fosfato	15 mg/ml	IJPC
Propranolol HCl	1 mg/ml	IJPC
Rifampicina	25 mg/ml	IJPC
Ursodesoxicólico ácido (Ursodiol)	30 mg/ml	IJPC
Vancomicina HCl	50 mg/ml	IJPC
Verapamilo HCl	50 mg/ml	IJPC

FAGRON

International Journal of Pharmaceutical Compounding Sept-Oct 2015



PEER REVIEWED

Stability Assessment of 10 Active Pharmaceutical Ingredients Compounded in SyrSpend SF

Christine M. Geiger, MS
Bridget Sorenson, BS
Paul Whaley, BS

ABSTRACT

The stability of 10 active pharmaceutical ingredients was studied in SyrSpend SF PH4 or SyrSpend SF Alka at room and/or refrigerated temperature (2°C to 8°C). An oral suspension of each active pharmaceutical ingredient was compounded in low actinic plastic bottles at a specific concentration in SyrSpend SF PH4 or SyrSpend SF Alka. Samples were assessed for stability immediately after preparation (day 0) followed by storage at room temperature and/or at refrigerated temperature. At set time points, the samples were removed from storage and assayed using a high-performance liquid chromatographic stability-indicating method. The active pharmaceutical ingredient was considered stable if the suspension retained 90% to 110% of the initial concentration. Furosemide was stable for at least 14 days in SyrSpend SF Alka at refrigerated conditions. Prednisolone sodium phosphate in SyrSpend SF PH4 was stable for at least 30 days at room temperature and refrigerated conditions. Ranitidine hydrochloride suspensions in SyrSpend SF PH4 at room temperature and refrigerated conditions were stable for at least 30 days and 58 days, respectively. Hydrocortisone hemisuccinate and sodium phosphate retained greater than 90% for at least 60 days at both room temperature and refrigerated samples in SyrSpend SF PH4. Amiodarone hydrochloride and nifedipine suspensions at both room temperature and refrigerated conditions retained greater than 90% of the initial concentrations for at least 90 days in SyrSpend SF PH4. Refrigerated samples of simvastatin in SyrSpend SF PH4 were stable for at least 90 days. Spironolactone in SyrSpend SF PH4 at room temperature retained more than 90% of the initial concentration for at least 90 days. Phenobarbital in SyrSpend SF PH4 retained above 90% of initial concentration for at least 154 days at room temperature. This study demonstrated the stability of a wide range of frequently used active pharmaceutical ingredients, tested in SyrSpend SF PH4 and SyrSpend SF Alka at different storage conditions.

INTRODUCTION

The majority of all patients receiving drugs can be treated with commercially available medication. However, there are specific patient groups that have difficulty swallowing commercially available solid-dosage forms or require frequent dose adjustments. Examples of these patient groups include: pediatric, elderly, cancer, or hospitalized patients. For these patients, there is a need for a homogenous liquid, readily adjustable dosage form that can easily be applied in the hospital or at home.

Compounding tailor-made oral liquid medication is challenging for the pharmacist. The formulation needs to assure accurate dosing throughout the course of treatment, and must guarantee safety for vulnerable patients during short or chronic use. In addition, the medication needs to have a sufficient pleasant taste to ensure patient adherence throughout the duration of the therapy; this is especially important for pediatric patients.[1]

From a technical perspective, many active pharmaceutical ingredients (APIs) are either insufficiently soluble in aqueous solutions, have a very profound taste, or are not commercially available as raw material. Commercially available tablets or capsules regularly have non-soluble components. Therefore, pharmacists are often required to compound a suspension instead of an oral solution. A great challenge for suspensions is to make them physically and chemically stable.

When compounding suspensions, it is difficult to produce a physically stable, homogenous mixture that remains uniform in time.[2,3] If the solid particles in the suspension are sufficiently small and light, fluffy conglomerates are formed, which settle rapidly and are easily resuspended.[4-8] Too rapid

Each API in the suspension has to retain its chemical integrity and labeled potency within the specified limits.[9] Chemical degradation reactions include hydrolysis, oxidation, isomerization, polymerization, and photodegradation.[10] These reactions can all result in a loss of potency of the drug and

10 Principios activos	Concentración	Revista
Amiodarona HCl	5 mg/ml	IJPC
Espironolactona	25 mg/ml	IJPC
Fenobarbital	9 mg/ml	IJPC
Furosemida	10 mg/ml	IJPC
Hidrocortisona hemisuccinato	2 mg/ml	IJPC
Hidrocortisona sodio fosfato	2 mg/ml	IJPC
Nifedipino	4 mg/ml	IJPC
Prednisolona sodio fosfato	1.5 mg/ml	IJPC
Ranitidina HCl	14 mg/ml	IJPC
Simvastatina	1 mg/ml	IJPC

FAGRON

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis Enero 2016

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 118 (2016) 105–112

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis

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

Short communication

Feasibility of amlodipine besylate, chloroquine phosphate, dapsone, phenytoin, pyridoxine hydrochloride, sulfadiazine, sulfasalazine, tetracycline hydrochloride, trimethoprim and zonisamide in SyrSpend® SF PH4 oral suspensions

Anderson O. Ferreira[a,b], Hudson C. Polonini[a,b], Sharlene L. Silva[a], Fernando B. Patrício[a], Marcos Antônio F. Brandão[a,b], Nádia R.B. Raposo[a,b,*]

[a] Ortofarma – Quality Control Laboratories, Matias Barbosa, MG, Brazil
[b] NUPICS – Núcleo de Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:
Received 9 July 2015
Received in revised form 5 October 2015
Accepted 19 October 2015
Available online 27 October 2015

Keywords:
SyrSpend
Feasibility
Stability
Compounding pharmacy

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the feasibility of 10 commonly used active pharmaceutical ingredients (APIs) compounded in oral suspensions using an internationally used suspending vehicle (SyrSpend® SF PH4 liquid): (i) amlodipine, (as besylate) 1.0 mg/mL; (ii) chloroquine phosphate, 15.0 mg/mL; (iii) dapsone, 2.0 mg/mL; (iv) phenytoin, 15.0 mg/mL; (v) pyridoxine hydrochloride, 50.0 mg/mL; (vi) sulfadiazine, 100.0 mg/mL; (vii) sulfasalazine, 100.0 mg/mL; (viii) tetracycline hydrochloride, 25.0 mg/mL; (ix) trimethoprim, 10.0 mg/mL; and (x) zonisamide, 10.0 mg/mL. All suspensions were stored both at controlled refrigeration (2–8 °C) and controlled room temperature (20–25 °C). Feasibility was assessed by measuring the percent recovery at varying time points throughout a 90-day period. API quantification was performed by high-performance liquid chromatography (HPLC-UV), via a stability-indicating method. Given the percentage of recovery of the APIs within the suspensions, the expiration date of the final products (API + vehicle) was at least 90 days for all suspensions with regard to both the controlled temperatures. This suggests that the vehicle is stable for compounding APIs from different pharmacological classes.

© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Oral liquids are safe alternatives to solid dosage forms, notably for elderly and pediatric patients who present with dysphagia [1]. For these patients, a liquid dosage form facilities treatment adherence and potentially reduces dosage errors [2]. However, there is a need to study the physicochemical stability of these formulations to prevent non-homogeneous dosing, which can lead to medication errors [3].

The application of ready-to-use suspending vehicles is a potentially useful resource for pharmacists. In this study, we used SyrSpend® SF PH4 (liquid) (Fagron, St. Paul, USA), a ready-to-use suspending vehicle that has been attracting attention in compounding pharmacies worldwide. It is an alcohol- and a sorbitol-free agent that helps in masking the unpleasant taste and is formulated with starch, which is considered an almost inert ingredient. Although the compatibility of SyrSpend® SF PH4 (liquid) with various active pharmaceutical ingredients (APIs) has already been shown [4–14], it is important to determine the feasibility of adding different APIs to the suspending vehicle. A large percentage of the SyrSpend® SF PH4 (liquid) is composed of water. The solubility of the individual APIs in water will largely determine what fraction of the API is suspended and what percentage is in solution. The stability of the API in SyrSpend® SF PH4 (liquid) is determined by the

10 Principios activos	Concentración	Revista
Amlodipino besilato	1 mg/ml	JPBA
Cloroquina fosfato	15 mg/ml	JPBA
Dapsona	2 mg/ml	JPBA
Fenitoína	15 mg/ml	JPBA
Piridoxina HCl (Vit. B6)	50 mg/ml	JPBA
Sulfadiazina	100 mg/ml	JPBA
Sulfasalazina	100 mg/ml	JPBA
Tetraciclina HCl	25 mg/ml	JPBA
Trimetoprim	10 mg/ml	JPBA
Zonisamida	10 mg/ml	JPBA

International Journal of Pharmaceutical Compounding Marzo-Abril 2016

PEER REVIEWED

Stability of Atenolol, Clonazepam, Dexamethasone, Diclofenac Sodium, Diltiazem, Enalapril Maleate, Ketoprofen, Lamotrigine, Penicillamine-D, and Thiamine in SyrSpend SF PH4 Oral Suspensions

Hudson C. Polonini, BPharm, PhD
Sharlene Loures, BBiomed
Luis Claudio Lima, BPharm
Anderson O. Ferreira, BPharm, PhD Candidate
Marcos Antônio F. Brandão, BPharm, PhD

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the stability of 10 commonly used active pharmaceutical ingredients compounded in oral suspensions using SyrSpend SF PH4 (atenolol 1.0 and 5.0 mg/mL, clonazepam 0.2 mg/mL, dexamethasone 1.0 mg/mL, diclofenac sodium 5.0 mg/mL, diltiazem 12.0 mg/mL, enalapril maleate 1.0 mg/mL, ketoprofen 20.0 mg/mL, lamotrigine 1.0 mg/mL, penicillamine-D 50.0 mg/mL, thiamine 100 mg/mL) and stored both at controlled refrigerated (2°C to 8°C) and room temperature (20°C to 25°C). Stability was assessed by means of measuring percent recovery at varying time points throughout a 90-day period. The quantification of the active pharmaceutical ingredients was performed by a stability-indicating, high-performance liquid chromatographic method. The beyond-use date of the products was found to be at least 90 days for all suspensions (except atenolol 1 mg/mL, which was stable up to 60 days), both for controlled refrigerated temperature and room temperature. This confirms that SyrSpend SF PH4 is a stable suspending vehicle for compounding with a broad range of different active pharmaceutical ingredients.

INTRODUCTION

SyrSpend SF PH4 is a ready-to-use suspending vehicle that has been gaining momentum in compounding pharmacies worldwide. It is a unique suspending vehicle, as it is an alcohol- and sorbitol-free agent that helps mask unpleasant taste, and it is formulated with starch, making it less reactive.

The stability of SyrSpend SF PH4 with various active pharmaceutical ingredients (APIs) has already been shown.[1-11] In addition, it has been shown that SyrSpend SF is safe for vulnerable patients.[12] It is important to determine the stability of different APIs within the suspending vehicle because final correct patient dosing is the result of multiple factors, from which combined physical and chemical suspension stability play a key role. Physical instability will bring inhomogeneity to the suspension and, consequently, lead to different dosing throughout treatment. Chemical instability can result in API concentrations out of the therapeutic range, or result in consumption of toxic degradation products. In both cases, the dosing can be unreliable and/or hazardous.

In order to further underline the low reactivity of starch in SyrSpend SF PH4 and thus its broad stability, we performed stability studies with 10 different APIs not reported yet. The objective of this study was to evaluate the stability of the oral suspensions listed in Table 1, compounded using liquid SyrSpend SF PH4 and stored both at refrigerated and at room temperature.

MATERIAL AND METHODS

REAGENTS, REFERENCE STANDARDS, AND MATERIALS

All API raw materials and SyrSpend SF were obtained from Fagron ([atenolol] Lot 1402098C; [clonazepam] Lot 110223-1 #2; [dexamethasone] Lot 14010102 K; [diclofenac sodium] Lot 14073867; [diltiazem] Lot 14062887; [enalapril maleate] Lot 14083888; [ketoprofen] Lot 14030780; [lamotrigine] Lot 14041884 A; [penicillamine-D] Lot STSD8962V; [thiamine] Lot 14031443; [SyrSpend SF PH4] Lot 14F02-U89-059404). HPLC-grade reagents (Vetec, Rio de Janeiro, RJ, Brazil) were used. Ultrapure water obtained with an AquaMax-Ultra 370 Series (Young Lin, Anyang, Korea) (18.2 MΩ cm resistivity at 28°C and <10 ppb total organic carbon) was used throughout the experiments. The used reference standards were all work standards obtained using primary United

The authors are affiliated with Orbofarma – Quality Control Laboratories, located in Minas Gerais State, Brazil.

11 Principios activos	Concentración	Revista
Atenolol	1 mg/ml	IJPC
Atenolol	5 mg/ml	IJPC
Clonazepam	0,2 mg/ml	IJPC
Dexametasona	1 mg/ml	IJPC
Diclofenaco sódico	5 mg/ml	IJPC
Diltiazem	12 mg/ml	IJPC
Enalapril maleato	1 mg/ml	IJPC
Ketoprofeno	20 mg/ml	IJPC
Lamotrigina	1 mg/ml	IJPC
Penicilamina	50 mg/ml	IJPC
Tiamina	100 mg/ml	IJPC

FAGRON

Die Pharmazie Journal-Abril 2016

ORIGINAL ARTICLES

Orlofarma – Quality Control Laboratories, Matias Barbosa, MG, Brazil

Compatibility of cholecalciferol, haloperidol, imipramine hydrochloride, levodopa/carbidopa, lorazepam, minocycline hydrochloride, tacrolimus monohydrate, terbinafine, tramadol hydrochloride and valsartan in SyrSpend® SF PH4 oral suspensions

H. C. Polonini, S. L. Silva, C. N. Cunha, M. A. F. Brandão, A. O. Ferreira

Received October 21, 2015, accepted December 2, 2015

Orlofarma – Quality Control Laboratories, BR 040, n. 39, Empresarial Park Sul. 36120-000. Matias Barbosa – MG. Brazil
anderson@orlofarma.com.br

Pharmazie 71: 185–191 (2016) *doi: 10.1691/ph.2016.5177*

A challenge with compounding oral liquid formulations is the limited availability of data to support the physical, chemical and microbiological stability of the formulation. This poses a patient safety concern and a risk for medication errors. The objective of this study was to evaluate the compatibility of the following active pharmaceutical ingredients (APIs) in 10 oral suspensions, using SyrSpend® SF PH4 (liquid) as the suspending vehicle: cholecalciferol 50,000 IU/mL, haloperidol 0.5 mg/mL, imipramine hydrochloride 5.0 mg/mL, levodopa/carbidopa 5.0/1.25 mg/mL, lorazepam 1.0 mg/mL, minocycline hydrochloride 10.0 mg/mL, tacrolimus monohydrate 1.0 mg/mL, terbinafine 25.0 mg/mL, tramadol hydrochloride 10.0 mg/mL and valsartan 4.0 mg/mL. The suspensions were stored both refrigerated (2 - 8 °C) and at controlled room temperature (20 - 25 °C). This is the first stability study for these APIs in SyrSpend® SF PH4 (liquid). Further, the stability of haloperidol, imipramine hydrochloride, minocycline, and valsartan in oral suspension has not been previously reported in the literature. Compatibility was assessed by measuring percent recovery at varying time points throughout a 90 days period. Quantification of the APIs was performed by high performance liquid chromatography (HPLC-UV). Given the percentage of recovery of the APIs within the suspensions, the beyond-use date of the final preparations was found to be at least 90 days for most suspensions both refrigerated and at room temperature. Exceptions were: Minocycline hydrochloride at both storage temperatures (60 days), levodopa/carbidopa at room temperature (30 days), and lorazepam at room temperature (60 days). This suggests that compounded suspensions of APIs from different pharmacological classes in SyrSpend® SF PH4 (liquid) are stable.

1. Introduction

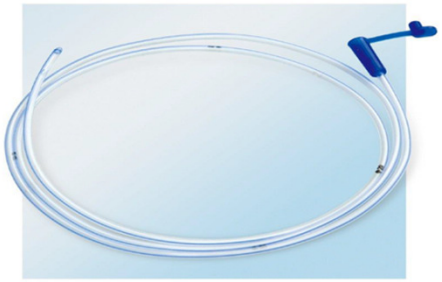
Extemporaneous preparation of oral liquid dosage forms is a common and important pharmacy practice for patients that require non-standard doses, experience swallowing difficulties or receive medication via enteral feeding tubes (Glass and Haywood 2006). Oral liquids are not only common practice in pediatrics (Bréon et al. 2003; Schirm et al. 2003), but also in the general adult population, where recent studies have demonstrated that up to 22.4 % have difficulties swallowing (Lau et al. 2015; Marquis et al. 2013). Oral liquids are relatively quick and easy to prepare with limited need for compounding equipment and they allow for flexibility in dosage out of a single strength preparation (Bidon et al. 2003).
The main challenge with compounding oral liquid formulations is the limited availability of data to support the physical, chemical and microbiological stability of the formulations (Glass and Haywood 2006; Bréon et al. 2003; Conroy 2003). In a UK survey it was found that in more than half (54 %) of the extemporaneous formulations shelf-life was inadequately supported (Bréon et al. 2003). Due to the limited availability of scientific data, there is little harmonization in the concentration or formulation of compounded oral liquids (Bréon et al. 2003; Rood et al. 2014). This poses a patient safety concern and a risk for medication errors (Rood et al. 2014). Demands have been made to publish scientifically verified, palatable extemporaneous formulations with standardized oral liquid concentrations to increase patient safety and adherence (Bréon et al. 2003; Conroy 2003; Rood et al. 2014; Allen 2008).
The objective of this study was to evaluate the physical and chemical stabilities of the active pharmaceutical ingredients (APIs) listed in Table 1, compounded at a single concentration in SyrSpend® SF PH4 (liquid) and stored both refrigerated and at room temperature. SyrSpend® SF is an internationally available, GMP produced, ready-to-use taste-masking oral liquid vehicle. Its suspending properties are derived from starch without traditionally used excipients that can have toxicological effects, induce allergic reactions or cause irritation, such as sugar (Hill et al. 1988; Jijo and Flowerfelt 2014), ethanol (Zuccotti and Fabiano 2014; Fiocchi et al. 1999), propylene glycol (Committee on Drugs 1997; Fabiano et al. 2011), sorbitol (Johnston et al. 1994; Payne et al. 1997), benzyl alcohol (Gershanik et al. 1982; Centers for Disease Control 1982; Committee on Fetus and Newborn 1983) and common food allergens (Sakai et al. 2012; Audicana Berasategui et al. 2011). The compatibility of SyrSpend® SF with various APIs has already been demonstrated (Geiger et al. 2012a, 2012b, 2013a, 2013b, 2015; Sorenson et al. 2012; Sorenson and Whaley 2012; Voudde and Allen 2010; Voudde et al. 2011; Yu et al. 2008; Whaley et al. 2012a, 2012b; Ferreira et al. 2015).
In this study the combined physical-chemical compatibility is assessed, as a deficit in either of the two would result in an out of specification during analysis. The concentration for each API studied was selected based on commonly prescribed concentrations for children or adults. To the best of the authors' knowledge, there is no previous stability study in the literature for haloperidol, imipramine hydrochloride, minocycline hydrochloride and valsartan oral suspensions. No stability studies of the current APIs compounded in SyrSpend® SF PH4 (liquid) have previously been published.

10 Principios activos	Concentración	Revista
Colecalciferol (Vit. D3)	50.000 UI/ml	DPJ
Haloperidol	0.5 mg/ml	DPJ
Imipramina HCl	5 mg/ml	DPJ
Levodopa + Carbidopa	5 / 1.25 mg/ml	DPJ
Lorazepam	1 mg/ml	DPJ
Minociclina HCl	10 mg/ml	DPJ
Tacrólimus	1 mg/ml	DPJ
Terbinafina HCl	25 mg/ml	DPJ
Tramadol HCl	10 mg/ml	DPJ
Valsartán	4 mg/ml	DPJ

FAGRON

Sonda nasogástrica
Compatibilidad con SyrSpend®SF

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



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

FAGRON

Administration of example APIs through 3 commonly used nasogastric tubes in pediatric care

Thomas Hofman, Trainee, Fagron Group.
Sander van Rijn, PharmD, Global Management Trainee, Fagron Group.
Eli Dijkers, PharmD, PhD, Hospital Pharmacist, Global Compounding Knowledge Manager, Fagron Group.

Introduction

Gastric-enteral feeding plays an important role in the management of patients with poor voluntary oral intake, chronic neurological, mechanical dysphagia, intestinal failure, and in critically ill patients.[1]
Administration of medication through nasogastric tubes can be challenging, especially in pediatric care, due to the small size of the nasogastric tubes used. Blockage of the tubes frequently occurs, leading to high disease burden and increase complication risk, such as aspiration pneumonia.[2,3]
The goal of the current study is to investigate the compatibility of compounded medication with SyrSpend® SF in nasogastric tubes compared to Nexium® granules and omeprazole Sandoz®. As a worst case scenario, high doses of paracetamol (acetaminophen) and (es)omeprazole were examined in the smallest available nasogastric tubes. During the study, the three most commonly used materials in nasogastric tubes (silicone, polyvinylchloride (PVC) and polyurethane (PUR)) were tested.

Materials and methods

Vygon Nutrisafe nasogastric tubes, all with an external diameter of 5 French (1.65 mm) were used for the study: Silicone (REF 2331.052, LOT 231014EG, 50 cm), PUR (REF 1363.052, LOT 150115FE, 75 cm) and PVC (REF 363.052, LOT 060415FE, 75 cm). Vygon C-GON 20 ml enteral syringes were used throughout the experiment.
SyrSpend® SF PH4 (liquid) (LOT 14E07/I), SyrSpend® SF PH4 (dry) (LOT 14F16-B04-298936, SyrSpend® SF Alka (dry) (LOT 13F12-U18-612443), paracetamol (acetaminophen, 45 mesh, LOT 13/31-B01-293080) and omeprazole (LOT 15B26-B01-304376) were retrieved from Fagron BV. Omeprazole Sandoz® 40 mg granules were obtained from Novartis (LOT LC21231). Nexium® (esomeprazole) 10 mg granules were purchased from Astra Zeneca. Aqua purificata was obtained from Certa and was used to reconstitute the SyrSpend® SF PH4 and Alka (dry) and to dilute the Nexium® granules.

In order to obtain a 5 mg/ml omeprazole suspension, the omeprazole Sandoz® granules were dispersed in unbuffered acidic aqueous solution (pH 4) to prevent degradation of the omeprazole granules. The Nexium® granules were dissolved in water to obtain 0.67 mg/ml, in accordance with the information supplied by the manufacturer®, and additionally a 5 mg/ml was prepared to test a concentration comparable to the SyrSpend® SF omeprazole suspension.
Administration of the APIs through the nasogastric tube was performed in correspondence with current pediatric care protocol standards. The nasogastric tubes were placed in a downward angle of 30-45°, to simulate the semi-Fowler position of a patient receiving medication. The estimated volume of the nasogastric tube is 1.1 ml and 1.6 ml for the 50 cm and 75 cm nasogastric tubes respectively.

Fagron Group BV – Lichtenauerlaan 182, 3062 ME Rotterdam - The Netherlands - Tel. +31 (0)88 33 11 288 - Fax +31 (0)88 33 11 210
KvK 24183722 - VAT NL 8017.27.443.B.01 - BNG 67 80 83 555 - IBAN NL69INGB 0678 083533 - BIC INGBNL2A

FAGRON

Los excipientes **más seguros** para la elaboración de suspensiones orales.

- Más amplio **soporte científico**
- Compatibilidad con **Sondas nasogástricas**
- Opción **sin conservantes**

Fagron Advanced Derma

Actuales conocimientos en toxicología

SEGURIDAD

Vehículos para formulación que sólo contengan ingredientes que garanticen máxima seguridad en los tratamientos

Formulación Tópica

Ingredientes evitables e impurezas

Conservantes

- Parabenos
- Dadores de formaldehído
- Alcohol bencílico - benzoato
- Triclosán
- PABA
- Borax

Fase oleosa

- Aceite mineral
- Aceite de cacahuete
- Lanolina

Tensioactivos

- Lauril Sulfato Sódico (LSS)

Solventes

- Propilenglicol

Aditivos

- Fragancias
- Pigmentos

Impurezas

- Ftalatos
- 1,4-Dioxane
- Nitrosaminas

FAGRON

Reto

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

APTOS PARA:
Bebés, Niños, Mujeres embarazadas, Adultos, Ancianos

Fagron Advanced Derma

Fitalite™
Base cremagel natural

Versatile™
Base crema evanescente O/W

Versatile™ Rich
Base crema enriquecida O/W

Nourivan™ Antiox
Base crema O/W con antioxidantes

Emolivan™
Base W/O natural

Seraqua™
Base serum ultraligero O/W

Nourisil™
Base silicónica anhidra

¡NOVEDAD!

FAGRON

Vitíligo

Vitíligo

Novedoso tratamiento para mejorar el Vitíligo

Fitocomplejo natural de oleoresina líquida

Mecanismo de acción:

- Estimula la proliferación de melanocitos
- Promueve la pigmentación de la piel

Vitíligo

Formulación con Fitalite™

Pigmerise ™	20%
Fitalite ™ c.s.p.	50g

Envasar en envase airless 50g

- *Estudio de Estabilidad de la Formulación at University of Ferrara*

  Caducidad : *6 meses*
  Conservación: *15-25 ºC (T ambiente)*

- *Estudio de Tolerancia cutánea.Patch test at University of Ferrara*

  Pigmerise™ in Fitalite™ is not irritant if applied to human skin

FAGRON

Oct

Feb

Nov

Feb

FagronFormulas

Apple App Store

Play Store

¡GRATIS!

FAGRON

Muchas gr@cias

Consultas@fagron.es

Facebook

Twitter

www.compounding matters.com

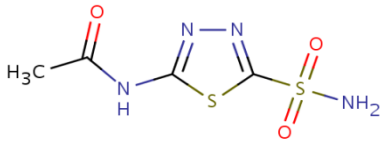
www.fagron.es

Estudios de Estabilidad y Control de Calidad de Fórmulas Pediátricas de Acetazolamida y Dexametasona

José B. Fariña
Universidad de La Laguna

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

Universidad de La Laguna



Acetazolamida.

DOE: Acetazolamida PM: 222.2

Solubilidad.

Aspecto: polvo cristalino, blanco o casi blanco. Solubilidad: muy poco soluble en agua, poco soluble en etanol al 96 por ciento. Se disuelve en disoluciones diluidas de hidróxidos alcalinos. Presenta polimorfismo. (*R. F. E.)*

Water solubility 0,98 mg/mL at 30 °C (acetate form)

Indicaciones.

Diurético, inhibidor de anhidrasa carbónica. Tratamiento de la epilepsia. Glaucoma. Edema.

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

Administración.

Las dosis habitual es de 250 a 1000 mg/día, en 2 o 3 dosis fraccionadas.

Absorción.

Administrada por vía oral se absorbe **amplia y rápidamente. 90-95% de unión a proteínas plasmáticas**

CLASE IV EN LA BCS (unknown whether poor BA is due to poor solubility or poor solubility and permeability)

Especialidades farmacéuticas

- **Edemox 250 mg comprimidos**

En niños para epilepsia y glaucoma 125-750 mg/día en varias tomas.

Universidad de La Laguna

OBJETIVO:

Elaboración de una suspensión de 100 ml de acetazolamida estable, con una concentración de 20 mg/ml de acetazolamida, fácilmente redispersable, con una viscosidad apropiada y que permitiera la administración de dosis homogéneas del principio activo durante el periodo de validez.

Estabilidad: el pH de la formulación debe estar entre 4 y 4.5 para evitar degradación de la acetazolamida.

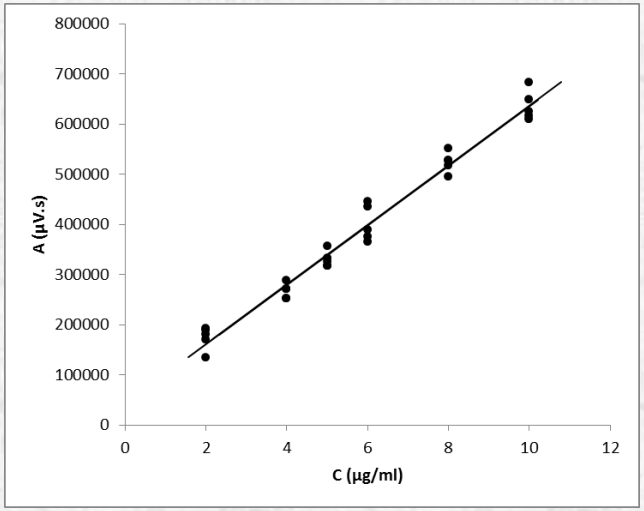
Las suspensiones preparadas a partir de los comprimidos comerciales son estables durante 60 días a 5 y 25 ºC

Validación del Método Analítico (ICH)

Las muestras se analizaron mediante UHPLC adaptando el método para HPLC recogido en la **USP**.

La validación del método analítico se realizó haciendo uso de 30 patrones, 5 series con 6 concentraciones de 2, 4, 5, 6, 8 y 10 µg/ml. El ANOVA de la regresión nos permitió comprobar la linealidad del modelo propuesto. El límite detección (L.D.) fue de 1.36µg/ml, el límite cuantificación (L.C.) fue 4.13µg/ml, la precisión (C.V.) fue 0.71% (< 1%) y la exactitud promedio: 102,4 (97< %R < 103).

% medio de extracción desde muestras de las formulaciones 105.9% (CV=6,70%)



Recta de calibrado b_0: 42550; b_1: 59360,3902; r=0,989

Universidad de La Laguna

Formulaciones elaboradas (2% p/v de acetazolamida)

FM	Humectante (v/v)	Diluyente-edulcorante (csp 100 ml)	Regulador pH	Viscosizante	pH	Viscosidad (mPa.seg)
1	-	Jarabe simple	-	MC 1000 al 1 % (50 ml)	4.5±0.1	55
2	Glicerol 10% (20 ml)	Jarabe simple	Tampon citrato (30 ml)	MC 1000 al 1 % (20 ml)	4.1±0.1	
3	Glicerol 10% (20 ml)	Jarabe simple	Tampon citrato (30 ml)	HPMC 4500 al 2% (20 ml)	4.3±0.1	89
4	Glicerol 10% (20 ml)	Jarabe simple	Tampon citrato (35 ml)	HPMC 4500 al 2% (15 ml)	4.1±0.1	34,5

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

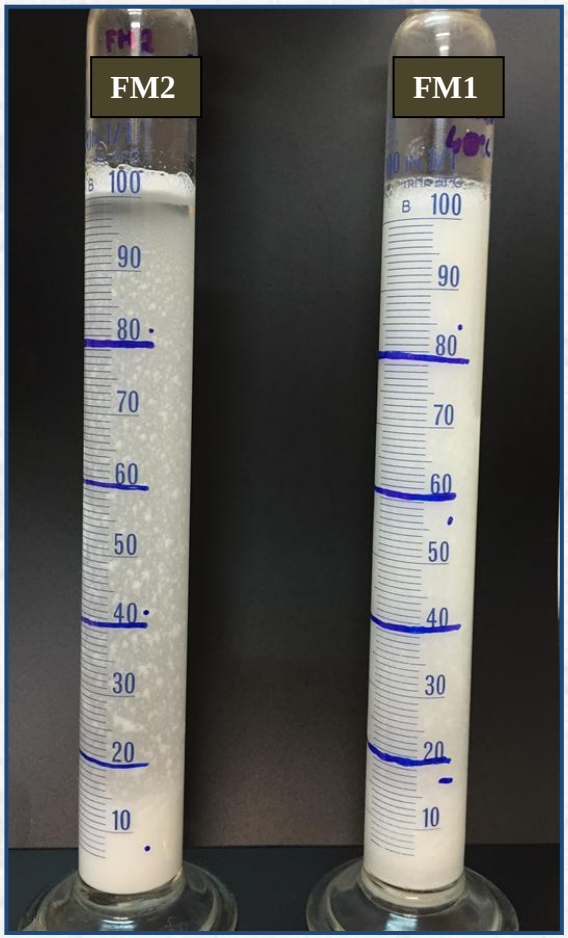
Universidad de La Laguna

Ensayos de estabilidad

5ºC ± 0.1 (Nevera-estufa P-selecta. Tipo Wedilow), a temperatura ambiente en una cámara oscura a 26,2ºC±1,32 y a 40ºC ± 0,1 (Estufa Heraeus UT 6060), siguiendo las especificaciones de la ICH Q1A R2 y Q1B . Los ensayos se prolongaron durante 60 días y se tomaron muestras a 0, 30 y 60 días

		5ºC	Tª amb.	40ºC
	Días	Q (%)	Q (%)	Q (%)
FM1	30	96.17	100.40	93.83
		94.84	102.69	101.06
	60	103.15	104.00	101.83
		106.57	107.31	96.10
FM3	30	97.79	95.56	89.71
		91.18	92.78	90.72
	60	60.12	100.00	91.59
		61.12	110.31	89.82
FM4	30	92.86	100.99	108.96
		91.81	105.22	103.34
	60	79.14	94.10	104.11
		80.06	98.90	87.81

Evolución de la cantidad de acetazolamida remanente (% del valor declarado) en las formulaciones estudiadas en las diferentes condiciones de almacenamiento.

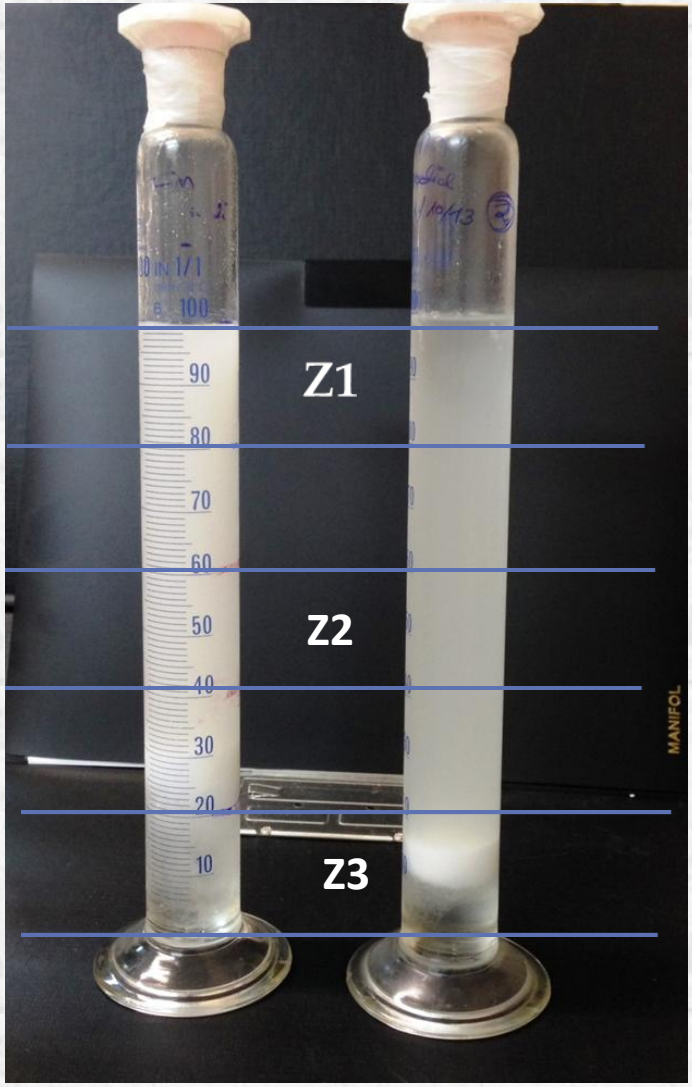


Comparación de las formulaciones FM2 y FM1 tras 15 días de almacenamiento a 40 ºC.

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

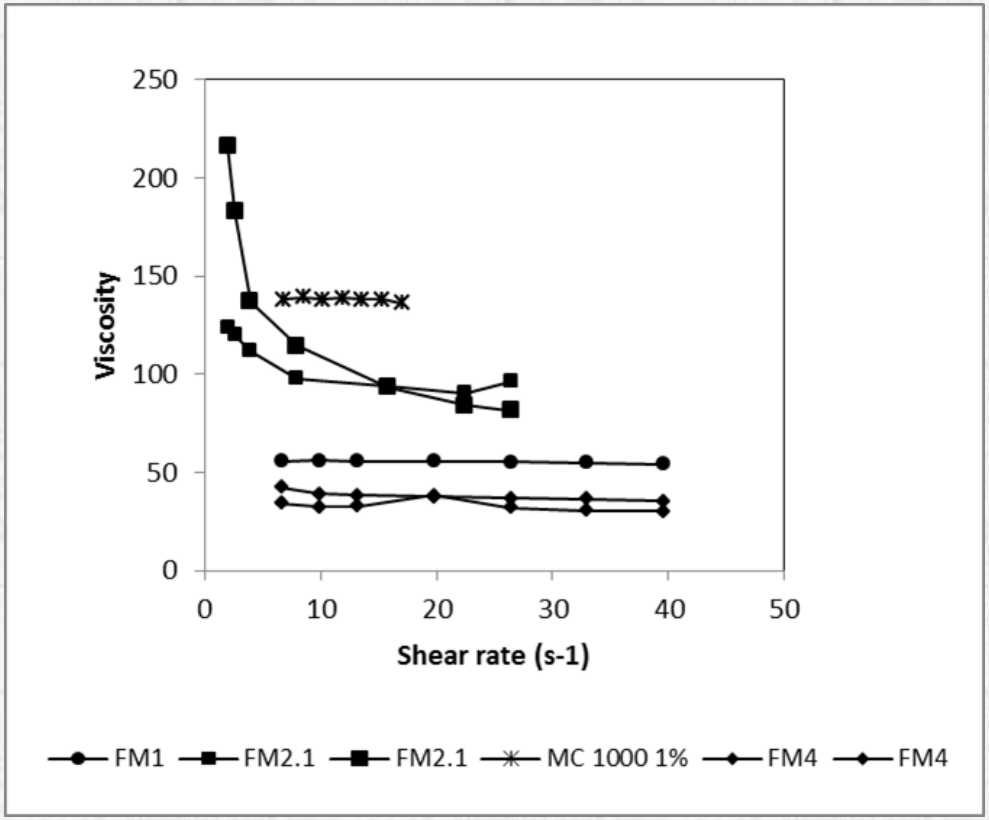
Universidad de La Laguna

Zona	F1		F3	
	Q dosis	Dmax 30 d	Q dosis	Dmax 30 d
Z1	49,9	239	117	34,8
	35,3		87,4	
Z3	243		82,3	
	274		94,6	
		Dmax a 35 min		Dmax a 45 min
Z1	71,7	3,88	134	73,57
	68,6	Dmax/t	80,8	Dmax/t
Z3	69,6	0,111	94,1	1,63
	72,5		60,2	



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

Estudio reológico. Reómetro Bohlin® CVOD 100 (Malvern Instruments)



Evolución de la viscosidad (mPa. s) frente a la tensión de cizalla para las formulaciones elaboradas y para la metilcelulosa. FM2.1 = FM3.

Estudios de homogeneidad de las dosis.

Con el fin de conocer la homogeneidad de las dosis administradas a partir de las formulaciones elaboradas se aplicaron los criterios recogidos en la Real Farmacopea Española

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

Lo cumplen todas las formulaciones.

2.9.6. Uniformidad de contenido de las preparaciones unidosis

Universidad de La Laguna

Estudios de homogeneidad de las dosis.

	FM 1	
	Q dosis	
	77,8	
	90,9	
	94,5	
	88,4	
	85,2	
	84,9	
	84,5	
	85,1	
	87,4	
	90,1	
	79,1	
	106,7	
	81,9	
	90,3	
	101,1	
	92,6	
	105,7	
	112,1	
	115,1	
	111,2	
Promedio	93,2	
10%	102,6	83,9
15%	111,9	74,6
20%	107,2	79,2
25%	116,5	69,9

FM3.1		FM3.2		FM3.3	
Q dosis		Q dosis		Q dosis	
78,8		89,3		94,7	
106,4		104,8		90,7	
106,4		111,4		84,5	
106,6		110,9		89,1	
105,1		109,3		89,8	
124,8		109,0		89,8	
137,5		103,0		90,8	
125,3		109,2		83,5	
135,6		119,1		89,2	
128,8		125,1		85,4	
103,1		130,9		70,4	
94,1		132,7		83,3	
109,8		137,5		87,0	
109,9		97,9		81,9	
103,6		102,7		65,3	
94,7		93,9		65,4	
107,0		108,6		78,0	
104,9		93,0		72,9	
109,1		101,6		78,1	
99,0		92,9		191,8	
109,5		109,1		88,1	
120,5	98,6	120,1	98,2	96,9	79,3
126,0	93,1	125,5	92,8	101,3	74,9
131,4	87,6	131,0	87,3	105,7	70,5
136,9	82,1	136,4	81,9	110,1	66,1

FM 4	
	Q(dosis)
	95,7
	73,1
	72,9
	89,8
	90,8
	60,3
	86,8
	66,1
	79,9
	92,3
	86,7
	91,4
	88,5
	69,4
	74,2
	71,3
	93,5
	87,5
	174,7
	86,6
95,2	77,9
99,5	73,6
103,9	69,3
108,2	64,9

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

Conclusiones

"Formulation design of oral pediatric Acetazolamide suspension: dose uniformity and physico-chemical stability study"

A. Santoveña, J. Suárez-González, C. Martín-Rodríguez, J.B. Fariña.

Pharm. Dev. Technol. In press April 2016

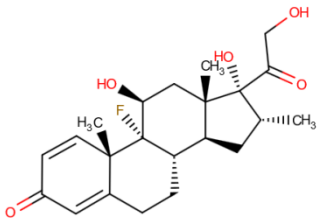
Todas las Formulaciones presentaron una estabilidad apropiada: Periodo de validez de 30 días a temperatura ambiente.

La reguladora cítrico/citrato permite ajustar el pH al de máxima estabilidad (4,5).

La HPMC en las proporciones de FM4 permitió obtener una viscosidad y un comportamiento reológico similar a FM1 a pesar de su dilución con la reguladora de citrato.

Todas las formulaciones cumplen el ensayo de uniformidad de masa de las dosis obtenidas en envases multidosis y ninguna el de uniformidad en contenido de las preparaciones unidosis.

Universidad de La Laguna



Dexametasona, Acetato.

DOE: Dexametasona PM: 392,5

Solubilidad.

Aspecto: polvo cristalino, blanco o casi blanco. Solubilidad: muy poco soluble en agua, bastante soluble en etanol anhidro. (*R. F. E.). Presenta polimorfismo*
Water solubility: 89 mg/L (at 25 °C) Yalkowsky, SH & Dannenfelser, RM (1992)

El fosfato sódico de dexametasona por el contrario presenta una elevada solubilidad acuosa y baja solubilidad en etanol.

Indicaciones.

Procesos que requieran tratamiento antiinflamatorio e immunosupresor .

Administración.

Entre 6 y 48 mg/día en función de la patología.

Absorción.

Administrada por vía oral se absorbe **amplia y rápidamente. 80-90%**

CLASE I/III* EN LA BCS (*Efecto de primer paso, datos no concluyentes)

Especialidades farmacéuticas

- **Fortecortin comprimidos (1, 4, 8 mg)**

En niños para asma: 0,15 - 0,3 mg/kg, seguido de 0,3 mg/kg cada 4-6 horas.

El fosfato sódico de dexametasona está comercializado como monofármaco en colirios y disoluciones parenterales (IV, IM e IA).

Especialidades farmacéuticas

- **El fosfato sódico de dexametasona está comercializado como monofármaco en colirios y disoluciones parenterales (IV, IM e IA).**

ORIGINAL RESEARCH
Stability of Extemporaneously Compounded Dexamethasone in Glass and Plastic Bottles and Plastic Syringes
Can J Hosp Pharm. 2014;67(4):274-9

As in the study by Chou and others, the current study used dexamethasone for injection rather than tablets for preparation of suspensions. The primary reason was the less-than-desirable palatability of suspensions prepared with crushed tables (which the "taste tester" described as tasting like "wet cardboard"). Another advantage of the injectable solution over the tablets is that the dexamethasone is already dissolved, which eliminates the need for crushing or grinding.

Universidad de La Laguna

OBJETIVO:

Elaboración de una suspensión de 100 mL de dexametasona estable, con una concentración de 1mg/mL de dexametasona, que permita la administración de dosis homogéneas del principio activo durante el periodo de validez.

Estabilidad: Las suspensiones preparadas a partir de formas farmacéuticas, como *comprimidos o inyectables utilizando el fosfato,* comerciales son estables 90 días a 5 y 25 ºC

Formulaciones de Dexametasona

F1

Acetato de dexametasona…….100 mg

Jarabe simple csp .....100 mL

pH: 7,12

F2

Acetato de dexametasona……..100 mg

Tampón Citrico/Citrato…… 20 mL

Jarabe simple csp ……100 mL

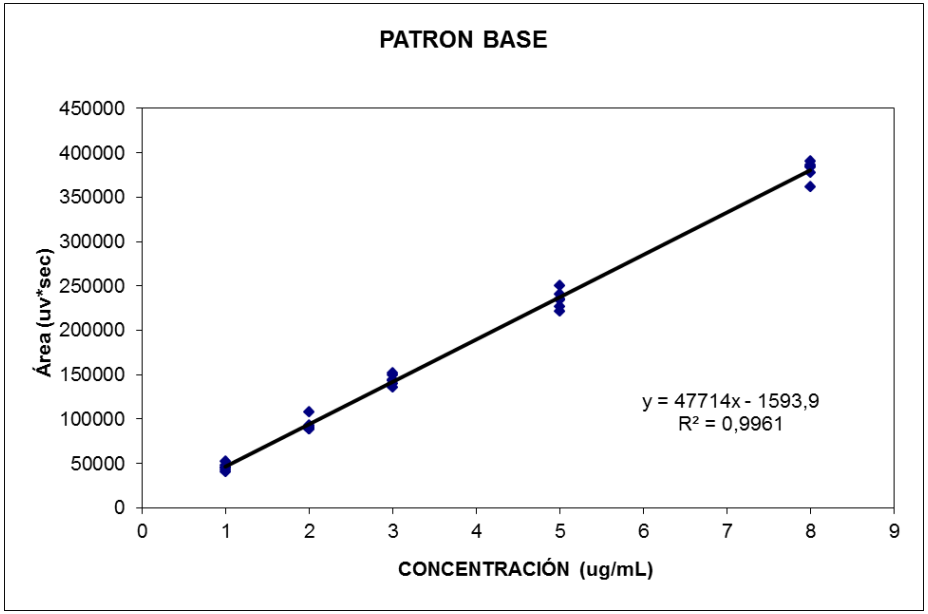
pH: 4,22

Validación del Método Analítico (ICH)

Las muestras se analizaron mediante UHPLC adaptando el método para HPLC propuesto por Nováková et al (2006) .

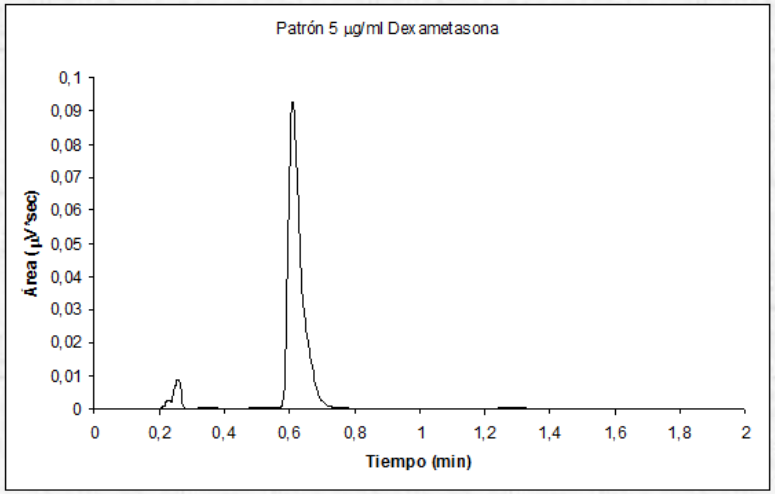
La validación del método analítico se realizó haciendo uso de 25 patrones, 5 series con 5 concentraciones entre 1 y 8µg/mL. El ANOVA de la regresión nos permitió comprobar la linealidad del modelo propuesto. El límite detección (L.D.) fue de 0,53µg/mL, el límite cuantificación (L.C.) fue 1,60 µg/mL, la precisión (C.V.) fue 0.45% (< 1%) y la exactitud promedio: 101,8(97< %R < 103).

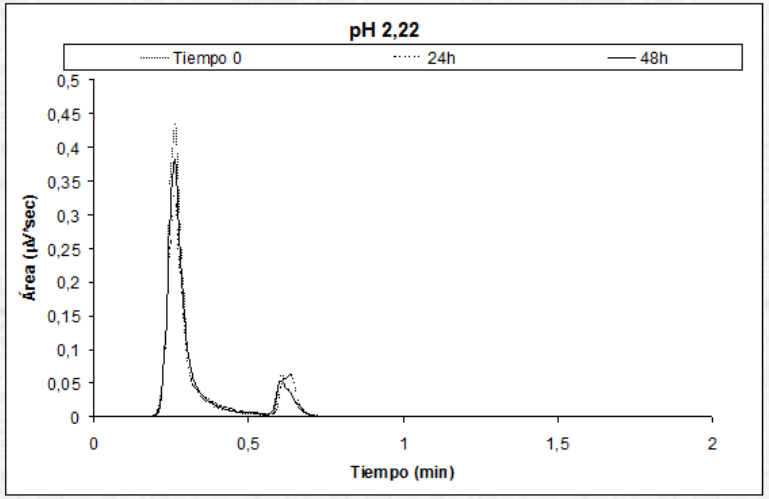
% medio de extracción desde muestras de las formulaciones 100,2% (CV=3,44%)

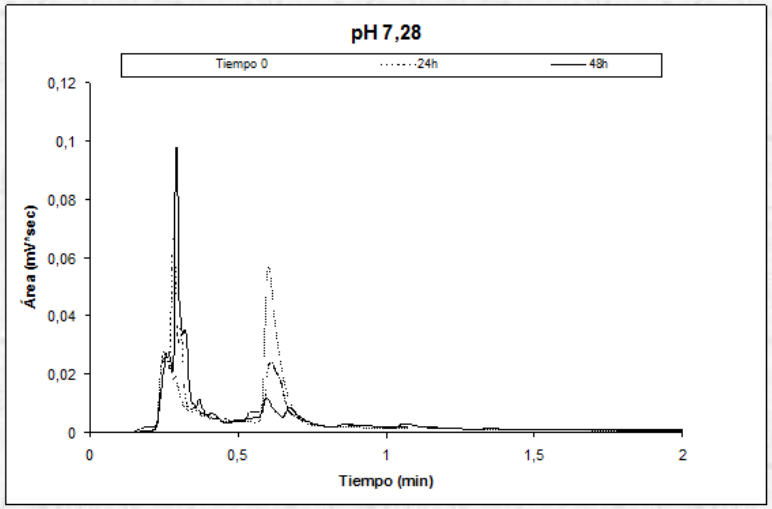


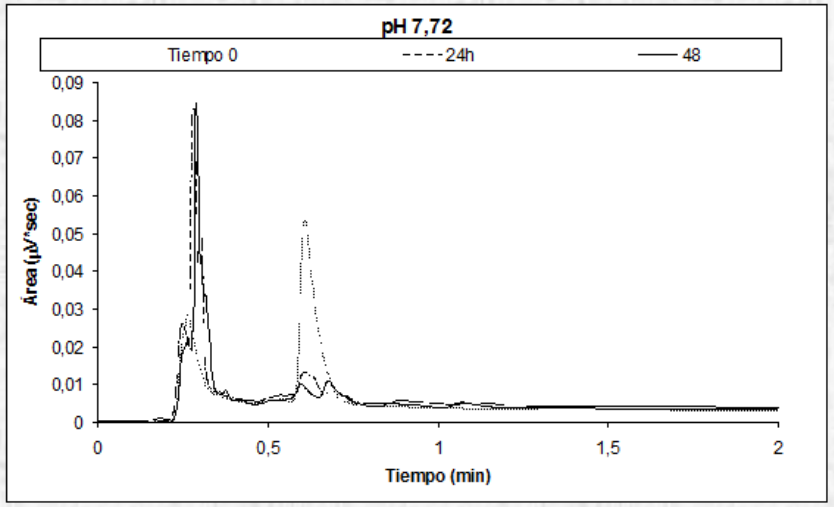
Instituto Universitario de Enfermedades Tropicales y Salud Pública de Canarias
Universidad de La Laguna

Universidad de La Laguna







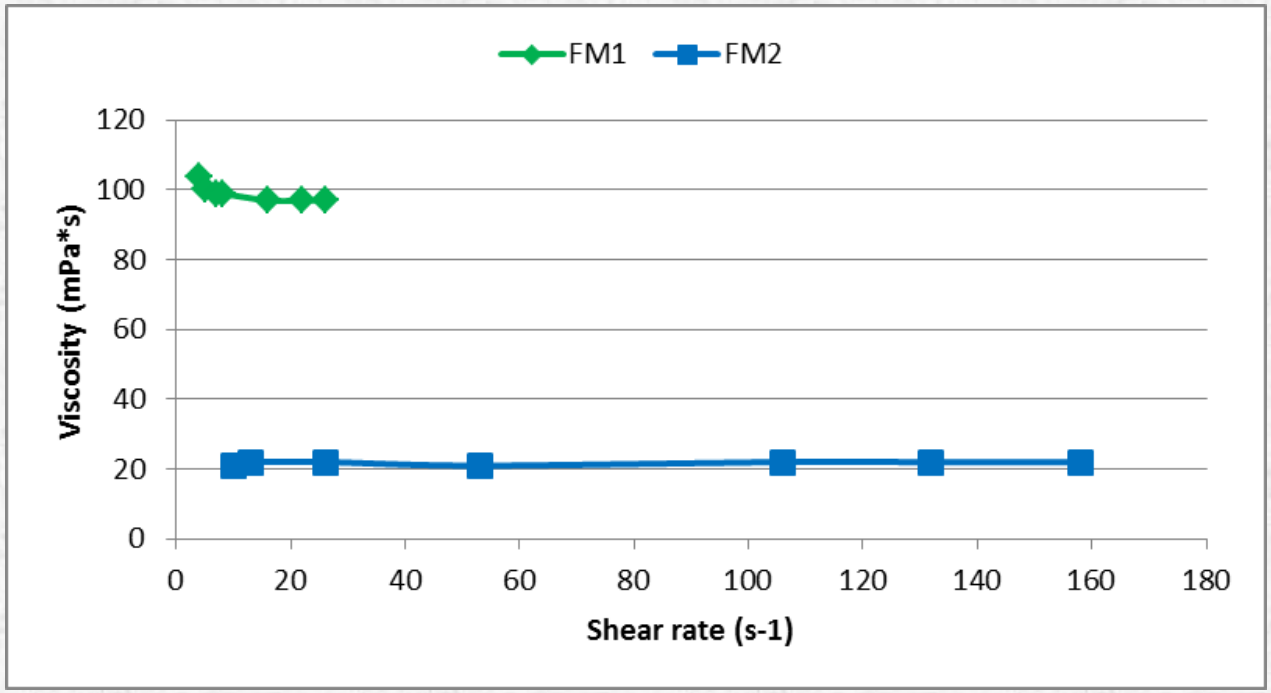


Instituto Universitario de Enfermedades Tropicales y Salud Pública de Canarias
Universidad de La Laguna

Estabilidad de la Dexametasona (acetato) en función del pH y la Temperatura (60ºC)

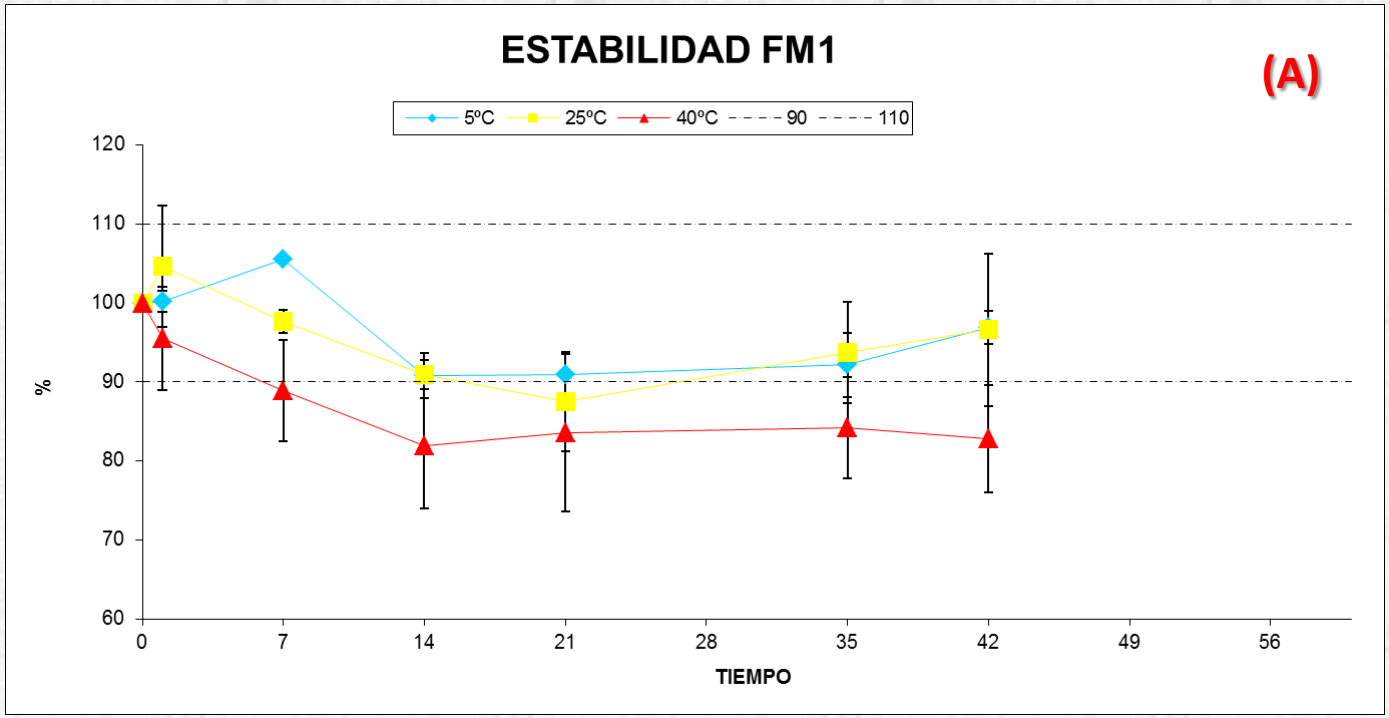
Universidad de La Laguna

Estudio reológico.

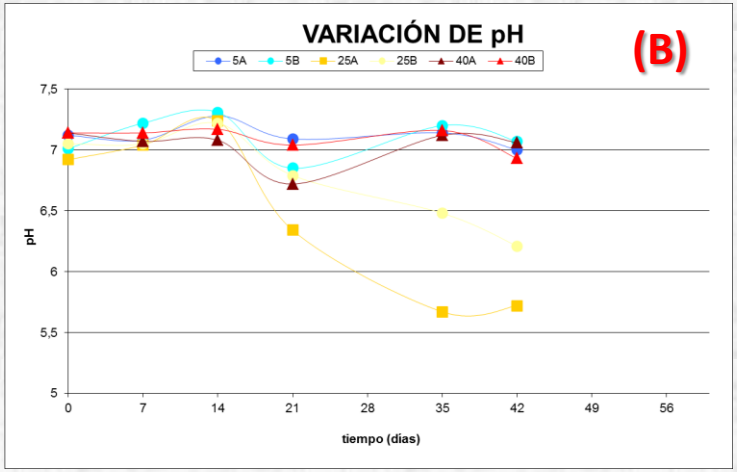


Evolución de la viscosidad (mPa. s) frente a la tensión de cizalla para las formulaciones elaboradas

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



Estabilidad de la supensión de Dexametasona en función de la Temperatura y el tiempo (A) y evolución del pH (B)



Universidad de La Laguna

Estudios de homogeneidad de las dosis.

UNIFORMIDAD DE MASA FM1			
Nº	PESO 5mL	Nº	PESO 5mL
1	6,746	11	6,629
2	6,702	12	6,656
3	6,672	13	6,673
4	6,654	14	6,696
5	6,695	15	6,644
6	6,705	16	6,673
7	6,649	17	6,629
8	6,606	18	6,614
9	6,677	19	6,590
10	6,620	20	6,651

MEDIA	6,6726	MEDIA	6,6456
DS	0,0421	DS	0,0315
INTERVALO ±10%	7,3398 6,0053	INTERVALO ±10%	7,3101 5,9810
INTERVALO ±20%	8,0071 5,3380	INTERVALO ±20%	7,9747 5,3164

ENSAYO DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO FM1 T0	
Unidad	% VD
1	101,9
2	105,9
3	96,3
4	100,8
5	103,7
6	97,9
7	96,8
8	98,3
9	105,5
10	95,5
11	95,7
12	93,0
13	89,4
14	95,0
15	95,0
16	88,2
17	100,8
18	96,9
19	96,4
20	89,3

	VALORES MEDIOS TOTALES			
	MEDIA % VD			
	97,124			
	10%	15%	20%	25%
+	106,836	111,692	116,548	121,405
-	87,411	82,555	77,699	72,843

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

Conclusiones

Formular con el acetato de dexametasona

Periodo de validez de al menos 40 días a 5ºC.

La formulación estudiada cumple el ensayo de uniformidad de masa de las dosis obtenidas en envases multidosis y el de uniformidad en contenido de las preparaciones unidosis.

La reguladora cítrico/citrato permite ajustar el pH a valores próximos al de máxima estabilidad aunque reduciendo drásticamente la viscosidad. Necesidad de estudios posteriores.

CASOS CLÍNICOS EN PEDIATRÍA. **CÁPSULAS DE BETAÍNA:** mejorando la adherencia en homocistinuria.

Asociación de Formulistas de Andalucía

VIII SYMPOSIUM DE FORMULACIÓN PEDIÁTRICA.
SEVILLA, 22 DE ABRIL DE 2016

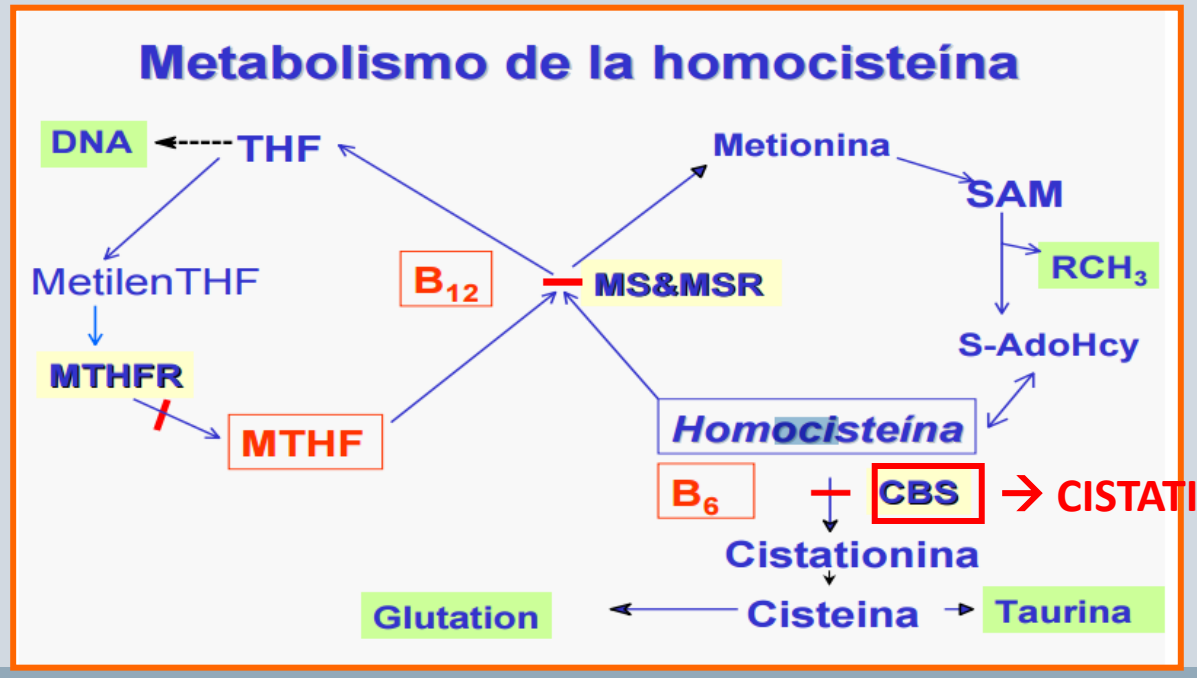
ELENA MONTECATINE ALONSO

RESIDENTE FARMACIA HOSPITALARIA

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO

HOMOCISTINURIA CLÁSICA

- Enf. hereditaria con <u>carácter autosómico recesivo</u> → ENFERMEDADES RARAS
- Error innato del metabolismo debido al déficit de la **CISTATIONINA BETAÍNA SINTASA**
- Trastorno multisistémico → Inicio lento y curso progresivo



→ **CISTATIONINA BETAÍNA SINTASA**

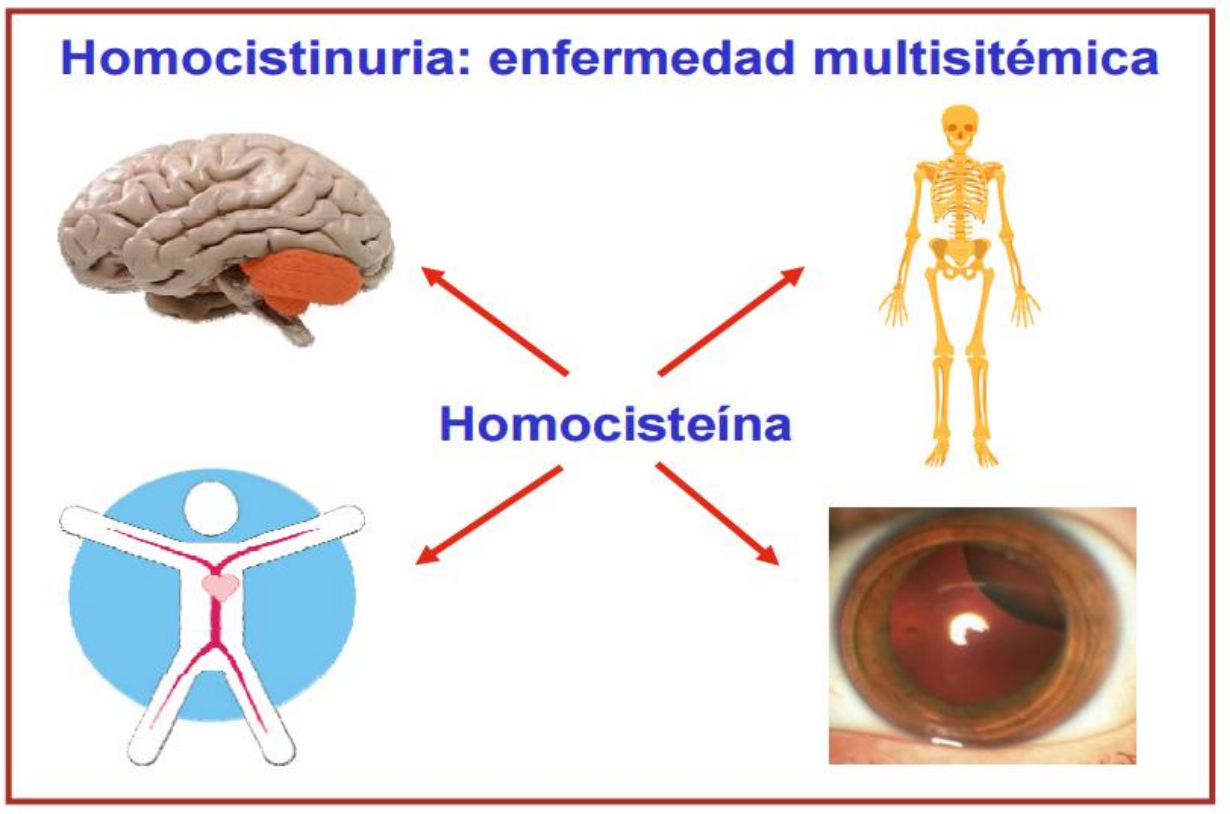
Manifestaciones clínicas:

SNC

- Retraso mental
- Síntomas psiquiátricos
- Convulsiones
- Signos extrapiramidales

VASCULAR

- Oclusiones
- Tromboembolismos
- Flujo malar
- Livedo reticularis



ESQUELETO

- Osteoporosis
- Escoliosis
- Vértebras bicóncavas
- Aspecto marfanoide
- Aracnodactilia
- Genu valgum
- Pies cavos
- Pectus excavatum
- Pectus carinatum

OCULAR

- Luxación del cristalino
- Miopía
- Glaucoma
- Cataratas

CÁPSULAS DE BETAÍNA: mejorando la adherencia en homocistinuria.

TRATAMIENTO

- Mantener niveles de HOMOCISTEÍNA → Dentro de RANGO [0-16 micromoles/ml]

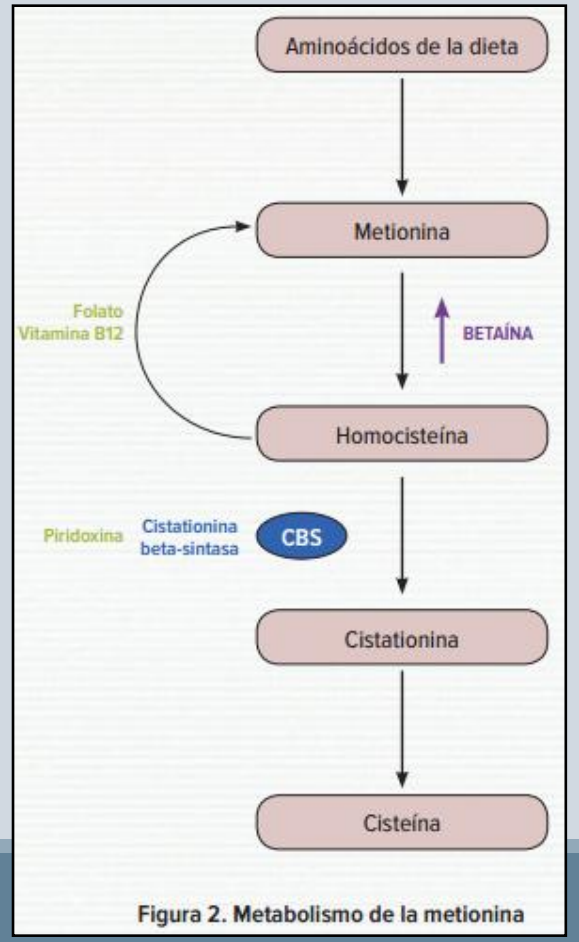


Figura 2. Metabolismo de la metionina

- DIETA RESTRINGIDA EN **MET** → ↓ Sustancias en exceso
- **BETAÍNA** → ↑ Degradación de HOMOCISTEÍNA por ruta alternativa
- VITAMINA B6 → ↑ la actividad enzimática residual
- CISTINA → Síntesis bloqueada
- ÁCIDO FÓLICO
- AAS → Minimiza el riesgo vascular

EL PRONÓSTICO DE LOS NO TRATADOS ES **MALO** → **25%** muere de vasculopatía antes de los 30 años

TRATAMIENTO PRECOZ MEJORA EL PRONÓSTICO!!

PLANTEAMIENTO DEL CASO

- Mujer de 19 años
- Diagnosticada de homocistinuria clásica a los 7 años
- En tratamiento con:
  - ✓ Vitamina B12, 1 mg IM/semanal
  - ✓ Cistina 1 g/día
  - ✓ Piridoxina 1.2 g/día
  - ✓ Ácido fólico 5 mg/día
  - ✓ **Betaína anhidra 3 g/8h**

¿ QUÉ OCURRIÓ?

CONSULTA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA

POLVO BETAINA ANHIDRA

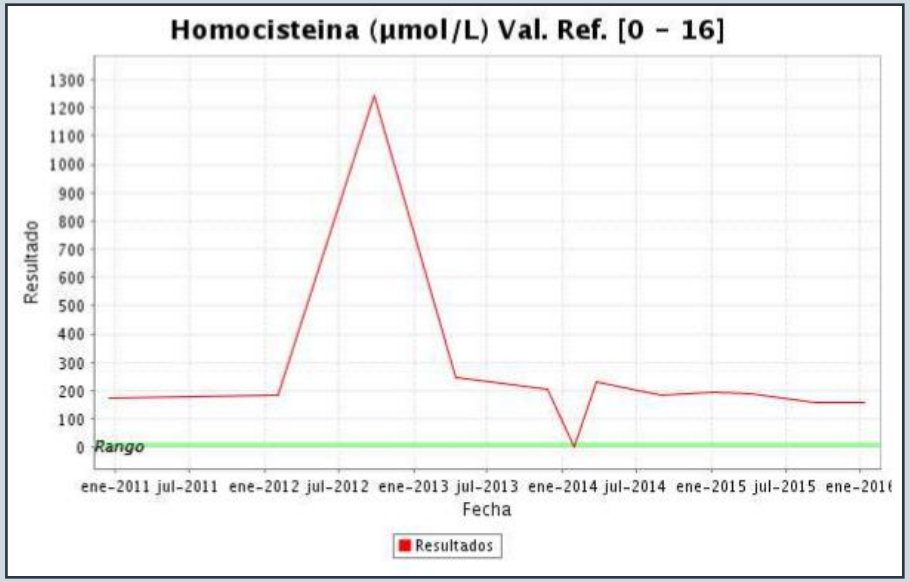
NAÚSEAS Y DOLOR DE CABEZA

Al realizar un seguimiento…

DETECTAMOS:

1) **2011** → Tratamiento con betaína y suspendiéndolo por **mala tolerancia**.

2) **CONTROLES ANALÍTICOS** → ⬆ niveles de HOMOCISTEÍNA en sangre coincidiendo con el abandono del TTO.



¿CÓMO EVITAMOS QUE VUELVA A ABANDONAR EL TTO CON BETAÍNA?

NUESTRO CASO:

FORMULAR: POLVO DE BETAÍNA ANHIDRA → **CÁPSULAS**

ENMASCARAR LAS CARACTERÍSTICAS **ORGANOLÉPTICAS**

¿DOSIS ALTAS? Se inició a DOSIS BAJAS → AUMENTO GRADUAL: >**control de los efectos adversos**

¡SOLUCIÓN!

2 cápsulas cada 8 horas de 700mg (4g/día)

↓ 3 meses

3 cápsulas cada 8 horas de 650mg (6g/día)

↓ 3 meses

13 cápsulas de 650 mg repartidas en 3 tomas **(9g/día)**

ASPECTOS IMPORTANTES

- Cumplimiento del tratamiento es de VITAL IMPORTANCIA
  - Papel del **farmacéutico** a la hora de facilitar su adherencia cobra **especial relevancia.**

- **¡SIEMPRE!** EN **COLABORACIÓN** CON LOS **MÉDICOS** RESPONSABLES DE LA PACIENTE Y DE MANERA **CONSENSUADA**.

- Además de la mejora en la ADHERENCIA, también cabe destacar el ahorro económico que supuso la preparación de las cápsulas a partir del producto:

BETAÍNA 1 Kg Producto	217.80€	1g/0.22€
CYSTADANE 180g	403.67€	1g/2.24€

9g/24h x 365días= 3.285 g/año

722,7 €/año	**AHORRO** **6.644,28 €/año**
7366,98 €/año	

CONCLUSIÓN…

La formulación magistral es una herramienta más y muy valiosa para la Atención Farmacéutica.

E-mail: elena.montecatine.sspa@juntadeandalucia.es

VIII Simposium Rafael Alvarez Colunga
Sevilla. 22 Abril 2016

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO
Farmacia Hospitalaria

Asociación de Formulistas de Andalucía

DAPSONA EN DERMATOSIS IgA LINEAL EN LA INFANCIA:

A PROPÓSITO DE 2 CASOS

Marta Moleón Ruiz

F.F.A Farmacia Hospitalaria

DERMATOSIS IgA LINEAL

Enfermedad autoinmune rara

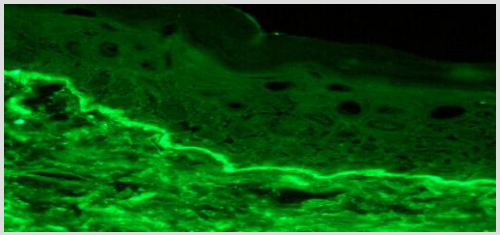
Brotes de ampollas y vesículas subepidérmicas

Etiología desconocida

IFD: acúmulo de IgA en unión dermoepidérmica.

Pronóstico: favorable, autolimitante

Tratamiento elección: Dapsona

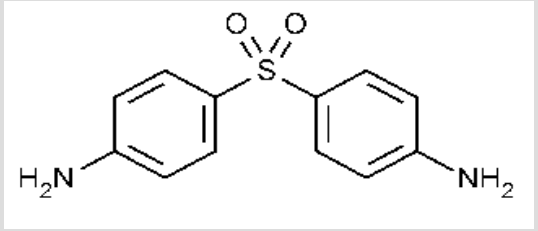


En casos refractarios: + corticoides

Si dificil control:inmunosupresores (azatioprina, ciclosporina o micofenolato)

DAPSONA

- 4,4-Diaminodifenilsulfona
- Bacteriostático y antiinflamatorio

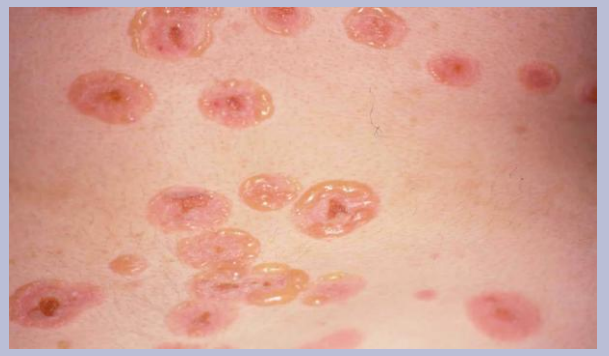


- Indicada en lepra, profilaxis y tratamiento neumonia por P carinii y toxoplamosis en inmunodeprimidos
- E.A: anemia hemolítica, metahemoglobinemia,insomnio, anorexia, cefalea, psicosis
- Al inicio: determinar niveles enzimáticos G6PDH

Inicio: 0,5 mg/kg/dia v.o y se aumenta paulatinamente hasta

1-2mg/kg/dia en función de respuesta clínica y tolerancia.

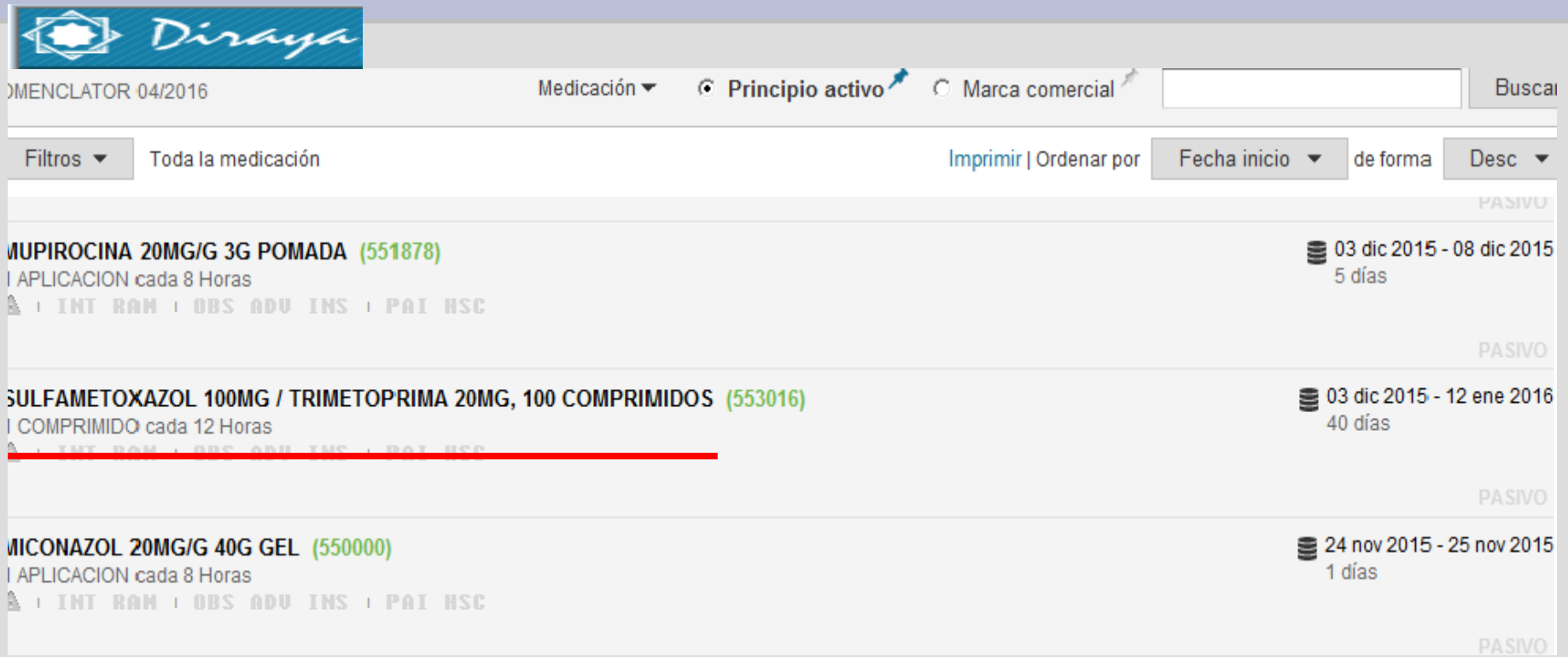
CASO CLINICO 1



- Niña. **4años.** 28Kg. Diagnosticada en Marzo 2015. En tratamiento con suspensión dapsona que recoge en O.F.
- Antecedentes: Infección en cuero cabelludo 2 meses antes.NAMC.
- Acude tras C.E. Dermatología por empeoramiento de lesiones en región lumbar por ineficacia del tratamiento->Error de medicación
- .

Dapsona 6,25 mg/mL	Dosis Mañana	Dosis tarde
23/03/2015 (0,5mg/kg/dia)	1 mL	1mL (noche)
30/03/15	2 mL	2mL (Insomnio)
18/05/15	3,5 mL	1,5mL
17/06/15	5 mL	1,5 mL
02/09/15	6 mL	2 mL
06/11/15 **Dapsona 50 mg compr (1,5 mg/kg/dia)**	50mg (1 comp)	
12/15 **Dapsona 75 mg (2 mg/kg/dia)**	50mg y100mg alternos	Error de prescripción
Dd 01/16 Dapsona 100 mg (Disulone)	50mg	25mg

CASO CLINICO 1: Error de prescripción



CASO CLÍNICO 2

- Lactante de 4 meses. Mujer. Peso 6,25 kg.
- Acude tras C.E. Dermatología por insomnio en relación con medicación.
- Antecedentes: NAMC. Ingreso. Recogía FM dapsona suspensión en hospital hasta mes previo, que se la preparaban en su O.F.
- Prescripción: **Dapsona 6,25mg/mL** jarabe csp 100mL.
- Preparamos: Dapsona 2mg/mL suspensión oral y desaparece insomnio

Pediatrics

Stability of Dapsone in Two Oral Liquid Dosage Forms

Milap C Nahata, Richard S Morosco, and James M Trowbridge

OBJECTIVE: Dapsone use in pediatric patients is increasing; however, the currently available tablet dosage form cannot be used in young children. The objective of our study was to determine the stability of dapsone in two oral suspensions stored at two temperatures.

METHODS: Commercially available dapsone tablets (25 mg) were used to prepare the suspensions: the first in simple syrup and water with citric acid, the second in 1:1 Ora Sweet:Ora Plus to yield a concentration of 2.0 mg/mL. The dosage forms were stored in 10 amber plastic prescription bottles. Five were stored at 25 °C and five at 4 °C. Three samples were taken from each of five bottles at 0, 7, 14, 28, 42, 56, 70, and 91 days (n = 15). Dapsone concentrations in each sample were measured in duplicate by a validated and stability-indicating HPLC method; the pH of each sample was also determined. The drug was considered stable if the mean concentration ≥90% of the original concentration.

RESULTS: The mean concentrations of dapsone were >95% of the initial concentrations for 91 days at both 4 °C and 25 °C in each suspension. There was a slight darkening of the samples stored at 25 °C.

CONCLUSIONS: Dapsone was stable in two suspensions prepared from commercially available tablets for at least three months at 4 °C and 25 °C.

KEY WORDS: dapsone, pediatrics, stability.

Ann Pharmacother 2000;34:848-50.

DAPSONA 2 mg/ml suspensión oral

COMPOSICIÓN

Dapsona.....0,4 g
Agua purificada .....50 ml
Acido cítrico cristal .....0,5 g
(pH aprox 3)
Jarabe simple **c.s.p...**.....200 ml

Conservación
Refrigerado, protegido de l
luz

Caducidad
3 meses

MODUS OPERANDI

1.- Disolver el ácido cítrico en el agua purificada

2.- Pesar la dapsona o en su defecto en un mortero triturar los comprimidos de daps
100 mg® (Ver observaciones)
(3.En caso de comprimidos, si es necesario, tamizar el polvo por tamiz de 0,25 mm
luz y 9-10 cm de diámetro)
4.- Añadir el agua con el cítrico a la dapsona en el mortero.
5.- Ir añadiendo el jarabe simple por dilución geométrica
7.- Completar con jarabe simple
8.- Agitar bien hasta completa homogeneización y
9.- Envasar seguidamente en frascos topacio.

DAPSONA 15 mg/ml suspensión oral
(hay otro procedimiento a 2 mg/ ml)

COMPOSICIÓN

Dapsona.....1500 mg
Carboximetilcelulosa sódica 1%.....50 ml
Magnesio silicato coloidal(Veegum HV).....0,75%
Sorbitol 70% **c.s.p...**.....100 ml

Conservación
Refrigerado, protegido de la
luz

Caducidad
3 meses

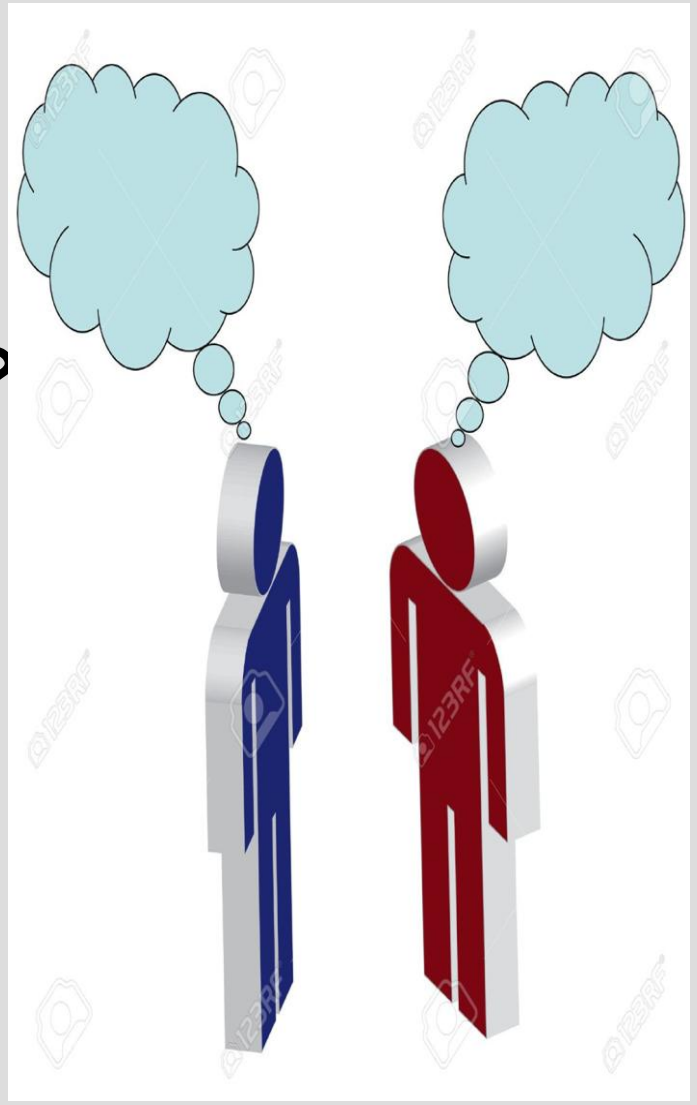
MODUS OPERANDI

1.- En un mortero Triturar los comprimidos de dapsona 100 mg® (Ver observaciones)
2.- (Tamizar el polvo por tamiz de 0,25 mm de luz y 9-10 cm de diámetro)
3.- Ir Añadiendo Carboxi y Veegum y homogeneizar
4.- Completar con el sorbitol 70%
5- Agitar bien hasta completa homogeneización
6.- Envasar seguidamente en frascos topacio.

INDICACIONES

RESULTADOS

- INSEGURIDAD?
- INEFICIENCIA?
- MAYOR GASTO SANITARIO?
- INSATISFACCIÓN PROFESIONAL?



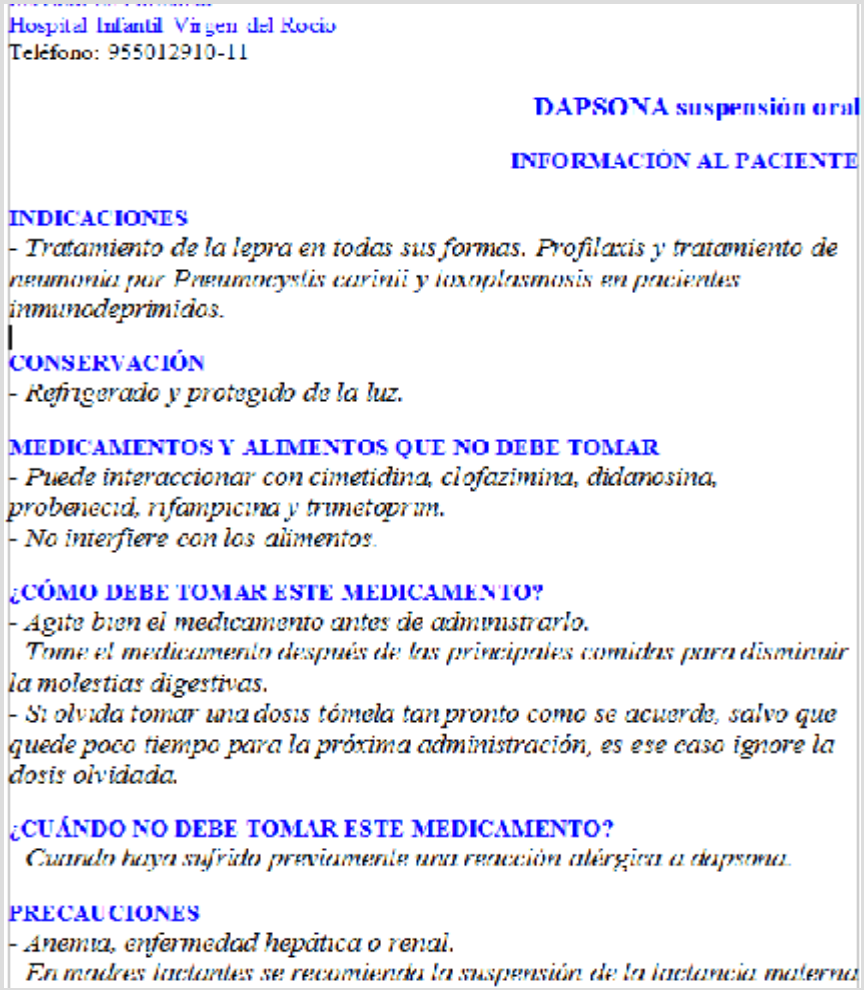
ACCIÓN DE MEJORA: I

Mejorar comunicación medico-paciente-farmacéutico

UGC Farmacia Atención Primaria Sevilla
Servicios de Farmacia de los Distritos Sanitarios
Aljarafe, Sevilla, Sevilla Norte, Sevilla Sur

ACCIÓN DE MEJORA: II

Información oral y escrita al paciente



Hospital Infantil Virgen del Rocío
Teléfono: 955012910-11

DAPSONA suspensión oral

INFORMACIÓN AL PACIENTE

INDICACIONES
- *Tratamiento de la lepra en todas sus formas. Profilaxis y tratamiento de neumonía por Pneumocystis carinii y toxoplasmosis en pacientes inmunodeprimidos.*

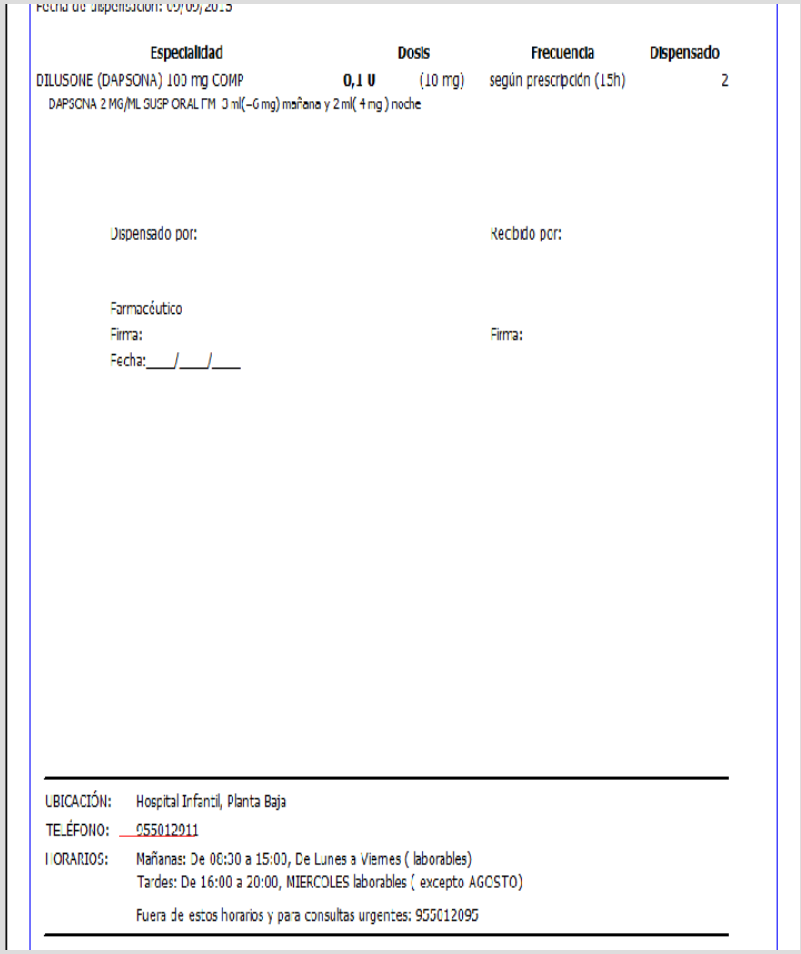
CONSERVACIÓN
- *Refrigerado y protegido de la luz.*

MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS QUE NO DEBE TOMAR
- *Puede interaccionar con cimetidina, clofazimina, didanosina, probenecid, rifampicina y trimetoprim.*
- *No interfiere con los alimentos.*

¿CÓMO DEBE TOMAR ESTE MEDICAMENTO?
- *Agite bien el medicamento antes de administrarlo.*
  Tome el medicamento después de las principales comidas para disminuir la molestias digestivas.
- *Si olvida tomar una dosis tómela tan pronto como se acuerde, salvo que quede poco tiempo para la próxima administración, es ese caso ignore la dosis olvidada.*

¿CUÁNDO NO DEBE TOMAR ESTE MEDICAMENTO?
Cuando haya sufrido previamente una reacción alérgica a dapsona.

PRECAUCIONES
- *Anemia, enfermedad hepática o renal.*
  En madres lactantes se recomienda la suspensión de la lactancia materna



Fecha de dispensación: 09/09/2015

Especialidad	Dosis	Frecuencia	Dispensado
DILUSONE (DAPSONA) 100 mg COMP	0,1 U (10 mg)	según prescripción (15h)	2
DAPSONA 2 MG/ML SUSP ORAL FM 3 ml(=6 mg) mañana y 2 ml(4 mg) noche			

Dispensado por:

Farmacéutico
Firma:
Fecha:___/___/___

Recibido por:

Firma:

UBICACIÓN: Hospital Infantil, Planta Baja
TELÉFONO: 955012911
HORARIOS: Mañanas: De 08:30 a 15:00, De Lunes a Viernes (laborables)
Tardes: De 16:00 a 20:00, MIERCOLES laborables (excepto AGOSTO)

Fuera de estos horarios y para consultas urgentes: 955012095

ACCIÓN DE MEJORA: III

Notificar problemas relacionados con medicamentos

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO
Farmacia Hospitalaria

Asociación de Formulistas de Andalucía

GRACIAS POR VUESTRO TIEMPO

Marta Moleón Ruiz

marta.moleon.sspa@juntadeandalucia.es

955012904

VII SYMPOSIUM
RAFAEL ALVAREZ COLUNGA

FORMULACION PEDIATRICA

UNIFICACION DE CRITERIOS

“ MODELOS DE COLABORACION MEDICO-FARMACEUTICO”

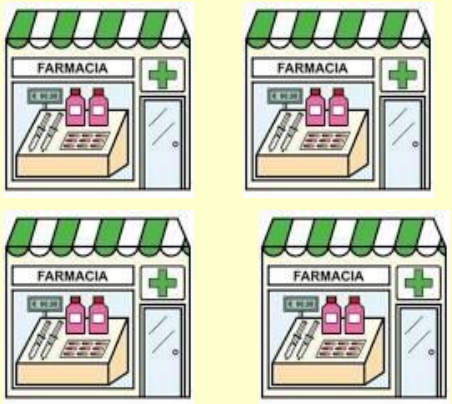
Farmacia Victoria y Juan Manuel León C.B.

NECESIDADES DEL PACIENTE PEDIATRICO CRONICO

CRONICO (DRAE):

- ***dicho de una enfermedad larga***

- ***dicho de una dolencia habitual***



Farmacia Victoria y Juan Manuel León C.B.

FINANCIACION AUTORIZADA

NECESIDADES DEL PACIENTE PEDIATRICO CRONICO

Tratamientos crónicos que elaboramos actualmente:

-Vía oral:

-- Jarabes:

--- Ac. ursodeoxicólico 15 mg/ml

--- Dapsona 5 mg/ml

--- Flecainida 5 mg/ml

--- Omeprazol 2 mg/ml

NECESIDADES DEL PACIENTE PEDIATRICO CRONICO

- Vía oral:

-- Cápsulas:

--- Amiodarona 70 mg/cápsulas

--- Colesterol 500 mg/cápsulas

NECESIDADES DEL PACIENTE PEDIATRICO CRONICO

-Vía tópica:

-- Timolol 0.5% en gel

NECESIDADES DEL PACIENTE PEDIATRICO CRONICO

Problemas y cuestiones que se plantean:

- **Desplazamiento**:

  Pacientes de otras localidades

- **Caducidad**:

  1 mes

- **Conservación** :

  Frigorífico

NECESIDADES DEL PACIENTE PEDIATRICO CRONICO

Problemas y cuestiones que se plantean:

- **Cantidad de jarabe**:

  Ajustada a la dosis /caducidad / tamaño del envase

- **Problemas inesperados**:

  - Rotura del envase / derrame del jarabe

  - Falta de previsión:

    " viernes tarde" "víspera festivo"

NECESIDADES DEL PACIENTE PEDIATRICO CRONICO

- **Burocráticos**:

  -- Desconocimiento por parte del médico de:

  --- Financiación o no de las fórmulas

  --- Trámites necesarios para la financiación de productos no financiados

  -- Visado no llega a tiempo

  -- Recetas incorrectas