



DESARROLLO, CARACTERIZACIÓN Y ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE UNA SOLUCIÓN DE CAPTOPRIL 1 mg/mL PARA SU EMPLEO EN FORMULACIÓN MAGISTRAL





Índice:

1. Justificación del proyecto

1.1. Objetivos

1.2. Viabilidad

1.3. Participación

Ámbito y distribución geográfica de las acciones

1.4. Recursos

2. Método de obtención de la información

3. Monografía del principio activo a desarrollar (y de los excipientes)

4. Propuesta de PNT

5. Propuesta de información al paciente.

6. Estudio Tecnológico.

6.1. Introducción

6.2. Materiales y métodos

6.3. Resultados y discusión

6.4. Conclusiones

7. Bibliografía



1.- JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

En el I Symposium sobre Formulación Pediátrica Rafael Álvarez Colunga para Unificación de Criterios, celebrado en Sevilla el 16 de abril de 2009, se constató que en pediatría hay una importante laguna terapéutica, ya que hasta 2006 no se legisla el estudio de medicamentos dirigidos a los niños.

Una parte importante de los tratamientos pediátricos se elaboran a partir de medicamentos no autorizados para niños (en su mayoría queda reflejado en el prospecto su contraindicación para menores de X años, en gran parte por falta de estudios que avalen su uso).

A más de la mitad de los niños se les recetan fármacos cuya posología está prevista para un adulto y que no están disponibles ni autorizados para los menores, ante la falta de una forma de dosificación adecuada para ellos.

El mismo caso lo encontramos cuando se usan sustancias para indicaciones distintas a las autorizadas, si bien este asunto es conocido y rutinario en la farmacia hospitalaria, no lo es en la Farmacia Comunitaria.

Los medicamentos huérfanos generan muchos inconvenientes en la farmacia pediátrica.

La mayor parte de las enfermedades raras aparecen en edades pediátricas, bien por origen genético o infeccioso, lo que obliga a elegir una formula magistral para su tratamiento.

Medicamentos que no están adaptados al metabolismo de los niños, causan al año más de seis millones de muertes infantiles en todo el mundo. Así lo indica el último informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), llamado “Medicamentos a la medida de los niños” y que alerta de la necesidad de garantizar a



los niños un mayor acceso a fármacos que traten de manera eficaz sus problemas de salud.

Como se citó anteriormente, a nivel europeo, el pasado 26 de Enero de 2007 entró en vigor un nuevo Reglamento Pediátrico en la Unión Europea (Reglamento 1901/2006, actualizado por el 1902/2006), cuyo objetivo es mejorar la salud de los niños en Europa al:

- Facilitar el desarrollo y la disponibilidad de medicamentos para los niños de 0 a 17 años,
- Asegurar que los medicamentos para uso en niños son objeto de investigaciones éticas, de alta calidad y específicamente autorizados para su administración a la población pediátrica, y
- Mejorar la disponibilidad de información sobre el uso de medicamentos para los niños.

Todo ello sin someter a la población pediátrica a estudios innecesarios, o retrasar la autorización de medicamentos para uso en adultos.

El *Reglamento Pediátrico* cambia radicalmente el entorno regulatorio de los medicamentos pediátricos en Europa y es de aplicación tanto para los medicamentos nuevos como para los ya autorizados que posean alguna indicación para este grupo de edad. Este Reglamento establece la obligación de presentar un Plan de Investigación Pediátrica (PIP), el cual es un plan de desarrollo destinado a garantizar que los datos necesarios se obtienen a través de estudios en niños, cuando es seguro hacerlo, para apoyar la autorización de los medicamentos específicos para niños. El plan debe ser presentado por las compañías farmacéuticas al Comité Pediátrico de la EMA (European Medicines Agency), el cual se encarga de aceptar o rechazar el plan.

El plan debe cubrir las necesidades de todos los grupos de edad de los niños, desde el nacimiento hasta la adolescencia.



A pesar de todo lo expuesto anteriormente, no siempre es rentable económicamente para la industria farmacéutica la fabricación de formas farmacéuticas para uso pediátrico puesto que, afortunadamente, no es un porcentaje muy alto de esta población el que necesita de formas líquidas.

Por tanto, la no disponibilidad de presentaciones comerciales adecuadas para la posología pediátrica deriva en infra o sobredosificaciones, especialmente relevantes en medicamentos con margen terapéutico estrecho o en niños que sufren enfermedades crónicas, condenados a tomar medicamentos mal adaptados y sufrir las consecuencias durante el resto de sus vidas; y en ocasiones en casos de intolerancia o alergia hacia determinados excipientes, lo que obliga a realizar un gran número de fórmulas magistrales.

Evidentemente la alternativa para solventar el problema de las formas farmacéuticas sólidas es una líquida ya que estas presentan la ventajas de permitir una dosificación flexible en función del peso o de la respuesta clínica, fácil administración y posibilidad de administración por sonda nasogástrica.

La formulación magistral viene a cubrir en parte esta laguna. La formulación magistral permite recuperar sustancias dejadas de fabricar, asociar y dosificar adecuadamente.

Una parte importante de los tratamientos pediátricos con formulación magistral se instaura en hospitales, y el tratamiento se continúa al alta hospitalaria en las oficinas de farmacia.

Sin embargo, la variabilidad en el diseño de fórmulas magistrales y el inconveniente de menor estabilidad de las formas líquidas conlleva la posibilidad de errores de medicación en el manejo de las dosificaciones, de aquí que la terapéutica en pacientes pediátricos dependa en gran medida de la elaboración de formulaciones adecuadas.



Por ello, se hace preciso consensuar y unificar criterios entre la Farmacia Hospitalaria y la Oficina de Farmacia.

A tal efecto sería conveniente que en el Formulario Nacional apareciesen como fórmulas magistrales tipificadas, las fórmulas pediátricas más frecuentes, o teniendo en cuenta que en los hospitales se trabaja por lotes en las fórmulas normalizadas, como preparados oficinales.

Aunque la iniciativa del cambio de forma farmacéutica pueda tener muchos orígenes, no se puede obviar que un cambio de forma afecta a la composición, estabilidad, conservación, facilidad de administración, coste, aceptación, biodisponibilidad y efecto terapéutico, por lo que se precisa un juicio crítico del farmacéutico y un seguimiento del paciente.

Hay que avanzar en la investigación de la estabilidad, física, química y microbiológica, así como la biodisponibilidad de las fórmulas magistrales pediátricas, de forma que médicos y farmacéuticos puedan contar con una información, hoy escasa, sobre estos medicamentos.

Con motivo de superar estos inconvenientes, el objetivo de este trabajo ha sido el desarrollo y estudio de la estabilidad de formulaciones orales líquidas pediátricas más demandadas en hospitales u oficinas de farmacias para establecer un criterio único a la hora de formular cada uno de estos principios activos en todo el territorio nacional.

Con este fin se consideró necesario constituir una Comisión Permanente del Symposium que proceda a efectuar estos estudios y promover la homogeneización de estas fórmulas y su inclusión en el Formulario Nacional.



Objetivos del proyecto

Los objetivos del proyecto son:

- a) Determinar las formulaciones pediátricas más frecuentes demandadas en hospitales y farmacia comunitaria,
- b) Examinar las distintas variantes de preparación existentes de cada una de esas formulaciones, en función del origen de la materia prima, principios activos, excipientes, conservantes, colorantes, saborizantes y aromatizantes, valorando su idoneidad en base a la experiencia y revisión bibliográfica,
- c) Selección de una o varias de esas alternativas a efectos de estudio.
- d) Elaboración del Protocolo Normalizado de Trabajo (en adelante PNT) correspondiente a cada una de dichas variantes.
- e) Ejecución en distintos centros de cada uno de dichos PNTs, a efectos de comprobar la identidad de resultado. Ajuste en su caso del PNT.
- f) Análisis del producto terminado a efectos de composición, estabilidad, conservación, facilidad de administración, coste.
- g) Determinación del PNT o PNTs de cada formulación y componentes que se consideran más adecuados para su aplicación con carácter general.
- h) Publicación de los estudios y ensayos en diferentes symposium, congresos, jornadas y revistas de carácter científico farmacéutico y pediátrico. Así mismo estos estudios serán objeto de trabajos de investigación reglados como tesinas, tesis,...
- i) Difusión de la información a hospitales, CIM de Colegios, y formulistas comunitarios, a efectos de uniformar las preparaciones.



j) Comunicación de los estudios realizados a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios a efectos de su inclusión en la próxima actualización del Formulario Nacional como Fórmulas Magistrales Tipificadas o Preparados Oficinales según proceda.

Viabilidad del proyecto y Participación

Condiciones en que se está desarrollando el proyecto.

Como ya se ha explicado, el proyecto es consecuencia de una gran demanda de los farmacéuticos de hospital y comunitarios, manifestada en la sesión del Symposium celebrada el pasado 16 de abril de 2009.

Así pues, se cuenta con el apoyo de Servicios Farmacéuticos de Hospital de Andalucía, y de otras Comunidades Autónomas, de Centros de Información del Medicamento de Colegios de Farmacéuticos, de las dos Facultades de Farmacia de Andalucía y la de La Laguna, en Tenerife y de los farmacéuticos comunitarios que se dedican a formular tanto directamente como asociados en la Asociación de Formulistas de Andalucía (AFA).

Igualmente se cuenta con la colaboración del INSTITUTO TECNOLÓGICO DEL MEDICAMENTO INDIVIDUALIZADO, entidad dedicada a promover la formulación magistral de calidad entre cuyos fines está el investigar, desarrollar y difundir las formulaciones que cumplan las especificaciones, y la formación de personal y edición de publicaciones especializadas.

Es decir, concurren la necesidad y la demanda de los resultados de este proyecto, y hay personas e instituciones que están en disposición de colaborar en atender esa necesidad.



Ámbito y distribución geográfica de las acciones.

Hay que distinguir dos tipos de acciones.

Unas, las de preparación del proyecto y la determinación de la formulación más adecuada, se han llevado a efecto en Sevilla, en cuanto a lugar donde se reúna la Comisión Permanente por ser un punto bien comunicado y contarse con instalaciones de costo reducido. Y en cuanto a trabajos de preparación de variantes se realizaron en farmacias comunitarias de Almería, Cádiz, Córdoba, Granada, Málaga, Segovia, Sevilla y Tenerife; en los Servicios de Farmacia Hospitalaria de los Hospitales Virgen Macarena, Carlos Haya, Virgen del Rocío y Vall d'Hebron; en los Departamentos de Tecnología Farmacéutica de las Universidades de Granada, Sevilla y La Laguna; en el Centro de Información del Medicamento del COF de Málaga, y en los laboratorios de control de Acofarma y Grupo Fagron, ambos en Barcelona y Guinama en Valencia.

La aplicación de los resultados se pretende que se haga en todos los Servicios de Hospital u Oficinas de Farmacia que trabajen la formulación Pediátrica, aspirando incluso que sea obligatorio su uso por medio del Formulario Nacional.

Grado de Impacto en las personas destinatarias del proyecto.

En este punto, al igual que en el anterior, hay que distinguir dos planos de la personas destinatarias del proyecto.

Por un lado, los profesionales farmacéuticos, que en su labor de elaboración de estas fórmulas magistrales pediátricas cuentan con una metodología publicada y respaldada que asegura un resultado de calidad uniforme en todo el territorio en cada preparación.

Por otro lado, los pacientes y sus cuidadores que consiguen que la medicación aplicada al paciente pediátrico tenga una calidad y uniformidad asegurada en todo el territorio, sin dificultades para encontrar la medicación al alta hospitalaria, y sin recibir



medicamentos con la misma composición pero elaborados de forma distinta con aspecto, estabilidad, resultado y eficacia diferente.

No puede negarse que el impacto a uno y otro colectivo será muy positivo.

Concordancia con los planes, procesos y programas de salud

El proyecto va dirigido a mejorar la atención farmacéutica de los pacientes pediátricos, de acuerdo con lo previsto en la distinta legislación.

Igualmente va dirigido a mejorar la formación de los farmacéuticos de hospital y comunitarios, facilitándoles material e información para efectuar una formulación pediátrica de calidad.

Contribución a la promoción y protección de la salud en colectivos desfavorecidos con el fin de reducir la desigualdad en salud.

El proyecto promueve la salud y protección de un colectivo desfavorecido en materia farmacéutica como es el sector pediátrico, carente de gran parte de medicación específica, como ya se ha comentado.

La difusión del proyecto permite que los pacientes puedan recibir una misma medicación de calidad en el ámbito hospitalario, y al alta, en el medio urbano o en el medio rural, ya que se facilita la información para que los farmacéuticos puedan elaborar o dispensar esas formulaciones estandarizadas.

Por ello, al estudiar y contrastar medicamentos de calidad y uniformes en todo el territorio nacional se facilita el tratamiento de los pacientes pediátricos. Así mismo se establece un precedente para este y otros sectores desfavorecidos.

Además, entre las conclusiones del Symposium antes mencionado, que están pendientes de ejecutar, se encuentra la posibilidad de considerar pacientes crónicos a los pacientes pediátricos, y que el tratamiento financiado por el Sistema Nacional de



Salud contemple las formulaciones magistrales como medicamentos objeto de aportación reducida.

Recursos

Humanos

La Asociación de Formulistas de Andalucía, que cuenta con más de 200 asociados, tanto de Andalucía como de otras regiones, ha sido la promotora y organizadora del I Symposium sobre Formulación Pediátrica Rafael Álvarez Colunga, así como su segunda edición en abril del año 2010. Entre sus miembros se cuenta con los organizadores de los doce primeros Congresos de Formulación Magistral a nivel nacional, así como de tres Fines de Semana Formulistas.

En la Comisión Permanente que tras el Symposium se forma, se encuentran Jefes de Servicio de Farmacia Hospitalaria, farmacéuticos titulares o adjuntos en oficinas de farmacia con amplia plantilla, Profesores Universitarios experimentados en dirección de equipos, directores técnicos de proveedores de materia prima, responsables del laboratorio del Colegio de Farmacéuticos,....

La Comisión que ha realizado los trabajos está formada por:

- Dra. Manuela Atienza Fernández, farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria, ex jefa de Sección del Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla..
- Lda. Ana Vila García. Málaga, farmacéutica comunitaria
- Lda. M^a José Rojas Morante. Torremolinos, Málaga. Farmacéutica comunitaria. Farmacia Garvía, Torremolinos. Málaga
- Dra. M^a Dolores Ruiz López. Responsable laboratorio de galénica del Ilustre Colegio de Farmacéuticos de Málaga
- Ldo. Manuel Díaz Feria. Farmacéutico comunitario. Farmacia Feria. Tenerife.
- Dra. M^a Jesús Lucero Muñoz. Profesora titular del Departamento de farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad Sevilla



- Dra. Adolfinia Martínez Ruiz. Catedrática del Departamento de farmacia y Tecnología Farmacéutica. ViceDecana de Investigación y Alumnos. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada
- Dra. Beatriz Clares Naveros. Profesora Ayudante Doctor. Departamento de farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada
- Dra. Visitación Gallardo Lara. Profesora titular del Departamento de farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada
- Lda. Isabel Rodríguez Rivas, farmacéutica comunitaria, Farmacia Doña Ermita, Mijas, Málaga
- Lda. Carmen Gallego Fernández, farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria. Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Materno Infantil Málaga, Complejo Carlos Haya.
- Dr. José Bruno Fariña Espinosa, Catedrático. Departamento de farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad La Laguna,
- Lda. Cristina Rico Nestares. Málaga. Farmacéutica comunitaria. Farmacia Rico Nestares.
- Ldo. José Manuel Santamaría López, farmacéutico comunitario. Farmacia Santamaría. Granada.
- Dra. Concepción Álvarez del Vayo, farmacéutica especialista Farmacia Hospitalaria. Jefa de Sección del Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla.
- Dra. María Oliveras Arenas, farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.
- Dra. Carme Cañete Ramírez, farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia Área Materno-infantil del Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona.
- Dra. Aurora Fernández Polo, farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia Área Materno-infantil del Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona.
- Dra. Maria del Carmen Dávila Pousa, farmacéutica especialistas en Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario de Pontevedra.
- Dr. Antonio Bamio Nuez, farmacéutico. Director técnico ACOFARMA. Barcelona
- Dra. Anna Codina Verdaguer, farmacéutica. Directora I+D Fagron Ibérica. Barcelona
- Dra. M^aJosé Bosch Meléndez, farmacéutica. Directora técnica Guinama. Valencia.



- Ldo. José Manuel Manzanares Olivares, farmacéutico comunitario. Farmacia Santamaría Granada.



En sus trabajos, esta comisión, esta auxiliada desde el punto de vista administrativo y de comunicación por la Secretaría General de la Asociación de Formulistas de Andalucía, en la figura del Ldo. Antonio Fontán Meana, abogado experto en derecho farmacéutico.

Materiales

Para reuniones, se ha contado con las instalaciones de la Confederación de Empresarios de Andalucía, sitas en Sevilla, Isla de la Cartuja, calle Arquímedes nº 2.

Para la preparación de variantes se ha contado con los laboratorios de formulación de las oficinas de farmacia, Colegios y Hospitales a los que pertenecen los miembros de la Comisión, así como, en caso necesario, con los de Farmacias de Córdoba, Sevilla, Málaga, Granada, Almería y Jaén pertenecientes a asociados.

Para el control y análisis de materias primas y productos terminados, se ha dispuesto con las instalaciones de Acofarma y Fagron Ibérica en Barcelona, Guinama en Valencia y los Departamentos de Tecnología Farmacéutica de las Universidades de Granada, Sevilla y La Laguna.



2. MÉTODO DE OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se comenzó solicitando a la Secretaria de la Sociedad Española de farmacia Hospitalaria (SEFH), *Laura Martínez*, un listado de los hospitales de tercer nivel, por considerar que tenían integrados hospitales de pediatría con amplia área de influencia.

Sin embargo esta lista fue incompleta sólo incluía aquellos hospitales que tenían algún miembro representante en el Grupo Español de Farmacia Pediátrica (GEFP), un total de 10 centros. Le comunicamos nuestro deseo de tener un listado lo más completo posible con los hospitales de tercer nivel, no sólo los que tuviesen algún miembro del GEFP, sino también aquellos de las capitales más importantes de España, incluyendo todas las de Andalucía.

Entonces nos fue enviado un listado más completo, listado que nosotros acabamos de completar añadiendo más hospitales. De esta forma, nos quedó un listado de 30 hospitales, que consideramos suficiente como muestra representativa.

Fuimos telefoneando uno por uno, a cada hospital de los citados, para conseguir el nombre y correo electrónico del farmacéutico responsable de la formulación pediátrica. Se les envió un correo personalizado solicitando información de los PNT de los siguientes principios activos:

captoprilo, enalaprilo, espironolactona, furosemida, ranitidina y propranolol

No hubiésemos podido hacer nada sin ellos. Desde aquí, nuestro reconocimiento público a su labor y colaboración desinteresada.

Con objeto de que los resultados resulten más puntuales y visibles en la presentación, los 30 hospitales los hemos agrupado del siguiente modo:

- Hospitales de Andalucía.

| Hospital | | P | R | Resultado |
|-------------------------------|---------|---|---|-----------|
| TORRECARDENAS | ALMERIA | X | X | |
| PUERTA DEL MAR | CADIZ | X | X | |
| MATERNAL INFANTIL REINA SOFIA | CORDOBA | X | X | |
| VIRGEN DE LAS NIEVES | GRANADA | X | X | |
| JUAN RAMON JIMENEZ | HUELVA | X | X | |
| UNIV. MATERNAL-INFANTIL | JAEN | X | X | |
| CARLOS HAYA | MALAGA | X | X | |
| INFANTIL VIRGEN DEL ROCIO | SEVILLA | X | X | |
| VIRGEN MACARENA | SEVILLA | X | X | |
| | | 9 | 9 | 100% |

(Tabla I)

- Hospitales con representante en el GEFP.

| HOSPITAL | CIUDAD | P | R | Resultado |
|------------------------|------------------------|----|---|-----------|
| UNIV. DE ALICANTE | ALICANTE | X | X | |
| VALL D'HEBRON | BARCELONA | X | X | |
| SANT JOAN DE DEU | ESPLUGUES DE LLOBREGAT | X | X | |
| JUAN CANALEJO | LA CORUNA | X | | |
| MATERNAL-INF. CANARIAS | LAS PALMAS DE G.C. | X | X | |
| NINO JESUS | MADRID | X | X | |
| 12 DE OCTUBRE | MADRID | X | | |
| GREGORIO MARANON | MADRID | X | X | |
| CARLOS HAYA | MALAGA | X | X | |
| MIGUEL SERVET | ZARAGOZA | X | X | |
| | | 10 | 8 | 80,00% |

(Tabla II)

- Otros hospitales.

| Otros hospitales | | | | Resultado |
|-----------------------------------|---------------------|----|---|-----------|
| CENTRAL ASTURIAS | ASTURIAS | X | X | |
| MATERN-INO- INF. Infanta Cristina | BADAJOS | X | X | |
| DE CRUCES | Baracaldo - VIZCAYA | X | X | |
| SAN PABLO | BARCELONA | X | | |
| LA PAZ | MADRID | X | X | |
| Son Dureta | PALMA MALLORCA | X | | |
| CLINICO | SALAMANCA | X | X | |
| DONOSTIA. Ntra Sra Aranzazu | SAN SEBASTIAN | X | | |
| M. de Valdecilla-Cantabria | SANTANDER | X | X | |
| CLINICO | VALENCIA | X | | |
| LA FE | VALENCIA | X | | |
| CIES DE VIGO | VIGO | X | | |
| | | 12 | 6 | 50,00% |

(Tabla III)

- Total de hospitales. Total de resultados de la información recibida.

| RESULTADOS | | | | |
|---|--------------|-----------|-----------|---------------|
| Andalucía | | 9 | 9 | 100,00% |
| Grupo español de Farmacia Pediátrica | | 10 | 8 | 80,00% |
| Otros Hospitales | | 12 | 6 | 50,00% |
| | TOTAL | 31 | 23 | 74,00% |

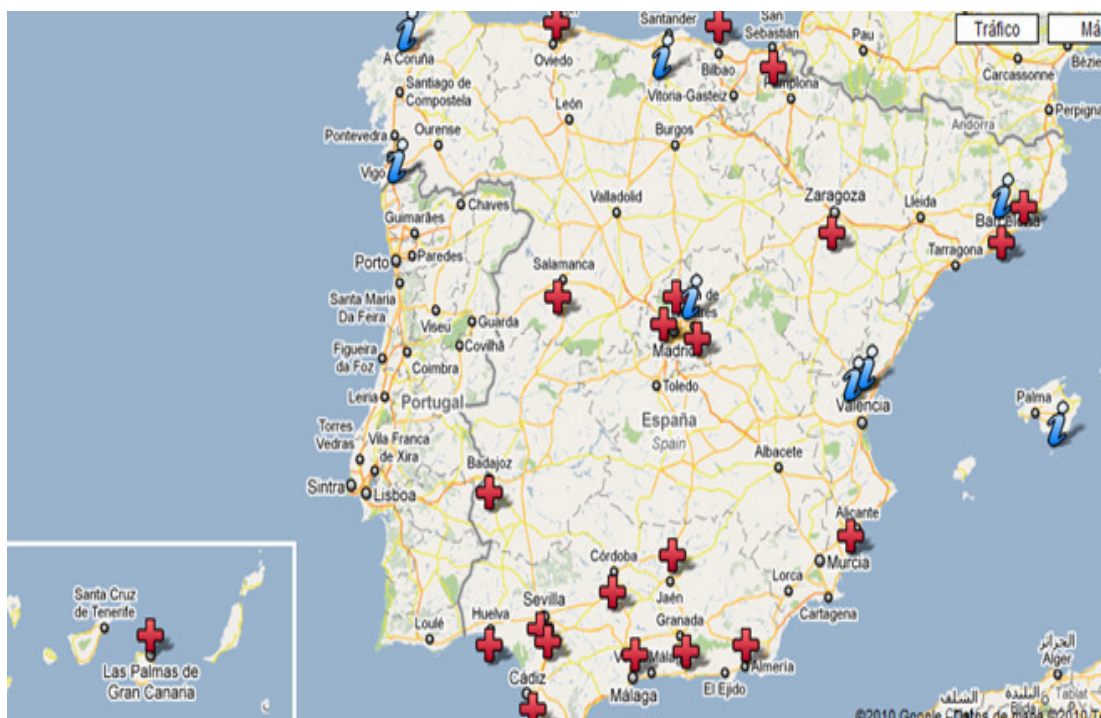
(Tabla IV)

En base al estudio del sondeo mostrado en las tablas I a IV se observa como el objetivo derivado del I symposium en Pediatría para la unificación de criterios, será previsiblemente logrado, dada la colaboración, respuesta e interés masivo por parte de los representantes de los servicios farmacéuticos, donde hemos obtenido el 100% de la información solicitada.

Asimismo habiendo obtenido el 80% y 50% de los datos solicitados por parte de los hospitales con un farmacéutico representante en el GEFP y de otros hospitales, respectivamente, llegando al 74.19% del total, y teniendo en cuenta la participación de los Departamentos de farmacia y Tecnología Farmacéutica de las Universidades de

Granada, La Laguna y Sevilla, sobre entendiendo su dilatada experiencia científica. Se preveen unos resultados altamente representativos, multidisciplinares, fiables y reproducibles, sustentando desde la necesidad al rigor científico el objeto de este trabajo.

La variedad, colaboración y representación de la que hablamos se puede ver de forma más clara en el siguiente mapa, donde



Las cruces representan los hospitales que han colaborado en el estudio y las i, hospitales a los que se le ha solicitado información, pero que por causas desconocidas no han respondido.

Además se ha recogido información de Hospitales con Formularios en Farmacia Pediátrica en Estados Unidos tales como: Sick Kids Pharmacy y Clarion Hospital, Pennsylvania.



Complementando con la información presente en la prestigiosa publicación especializada de Estados Unidos: International Journal of Pharmaceutical Compounding y su análoga www.compoundingtoday.com

Con toda la información tan eficaz y generosamente obtenida de los compañeros de farmacia hospitalaria y de la bibliografía especializada existente, se hizo un trabajo recopilatorio para cada principio activo.

Así se recogieron en unas tablas en las que se están las distintas formulaciones que para cada componente se utilizan. Nos dio una idea de las formulaciones más elaboradas.

Estas tablas resumen se han desarrollado para cada uno de los activos y se recogía:

Los hospitales que elaboran cada formulación (agrupando las que utilizan los mismos criterios), las dosificaciones que se elaboran, la composición cuali y cuantitativa de la fórmula, la caducidad, modus operandi, controles elaborados y los criterios bibliográficos para cada una de estas fórmulas.

Una vez recopilada toda la información nos reunimos en una nueva sesión de la comisión para encargar el estudio detallado de cada principio activo y sus formulaciones obtenidas a determinados miembros de la comisión.

Los criterios generales para la selección del PNT son:

- Concentración: a ser posible única para cada principio activo.
- Estabilidad de la formulación
- Dificultad: En la medida de lo posible se eligen las fórmulas de elaboración más sencillas.
- Excipientes : Conocidos, de uso frecuente, fácil adquisición y bajo costo
- Un solo procedimiento para cada principio activo



En general y tras estudiar y consensuar estos criterios se seleccionan las fórmulas magistrales más frecuentemente utilizadas

Determinados miembros de la Comisión fueron los encargados de llevar a cabo esta tarea que se plasmó en diferentes informes. Dichos informes fueron defendidos ante el resto de los miembros en otra sesión, en donde se reflexionó sobre las ventajas e inconvenientes. Finalmente se establecieron una serie de formulaciones para el desarrollo, caracterización y estudios de estabilidad.

El contenido de los informes recogen:

- la dosis habitual formulada,
- la forma farmacéutica elegida (solución o suspensión),
- la composición cuali y cuantitativa,
- la concentración de la misma,
- los criterios de estabilidad y la base bibliográfica que la apoya,
- para terminar con una conclusión y opinión personal del autor del informe para el principio activo.

3. MONOGRAFÍA DEL PRINCIPIO ACTIVO A DESARROLLAR

CAPTOPRIL

Nomenclatura

Captoprilum

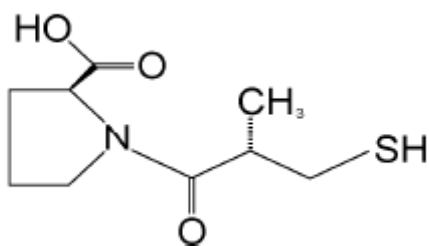
SQ-14225

DOE Captopril

Fórmula química: 1-[(2S)-3-mercapto-2-methylpropionyl] L-proline

Fórmula molecular: $C_9H_{15}NO_3S$ = 217,3

El CAS, Código del Chemical Abstracts del captopril es el 62571-86-277



Captopril: Estructura química

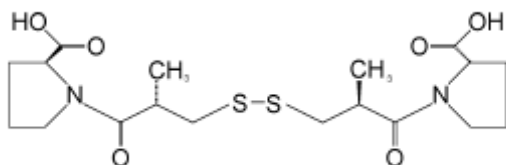
Aspecto físico

Polvo cristalino blanco o casi blanco

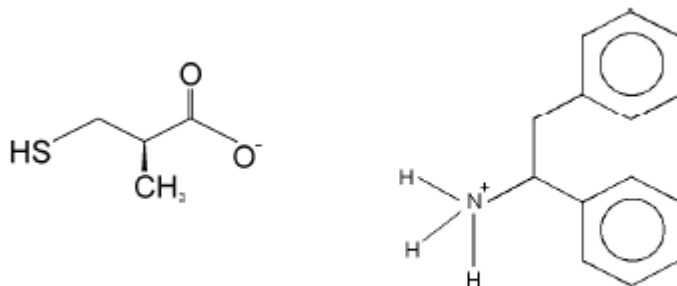
Punto de fusión

Entre 105 - 108 °C

Impurezas e intermedios de síntesis



Captopril disulfuro. Ácido(2S,2'S)-1,1'-(3,3'-ditiobis((2S)-2-metilpropanoil)) bispirrolidin-2-carboxílico



Sal del ácido 3-Mercapto-2-metilpropanoico 1,2-difeniletilamino(MMPA)

Propiedades estructurales

- **Solubilidad**

El captopril es fácilmente soluble en agua (160 mg/mL), metanol, etanol, isopropanol, cloroformo y en cloruro de metileno. Es parcialmente soluble en acetato de etilo.

La solubilidad en aceite de sésamo y de maíz es menor a 1mg/mL, pero la solubilidad en aceites sintéticos como el gliceril triacetato es superior, con un valor de 20 mg/mL

- **Desviación óptica**

La rotación óptica del captopril en etanol deshidratado, según USP 26, se encuentra entre: $\alpha = -125^\circ$ y -134°

- **pKa**

El pKa del carboxilo en el captopril es (pK1) de 3,7. Aunque la cesión del carboxilo se puede observar mediante potenciometría alcalina, la cesión del sulfidrilo no se puede detectar. Por lo tanto, el pKa del sulfidrilo en el captopril (pK2) no se tiene en cuenta mediante la potenciometría clásica.

Por otra parte Ondetti y Weiss, siguiendo el método descrito por Benesch y Benesch, consideraron que el pK2 era de 9,8. Se observó que la absorción ultravioleta del grupo sulfidrilo cambiaba a longitudes de onda alta cuando aumentaba el pH.



- **Coeficiente de reparto**

El coeficiente de reparto entre solvente / agua después de la agitación de volúmenes iguales de soluciones saturadas a pH 2 en agua y en cloruro de metileno fue de 1,39.

El coeficiente de reparto obtenido entre ácido clorhídrico 0,1 M y el octanol fue de 1,9.

- **Estabilidad**

Estudios realizados a diferentes temperaturas muestran la elevada estabilidad del captopril en estado sólido, incluso a 50°C durante más de 6 meses. Asimismo diferentes ensayos sobre la fotoestabilidad del captopril no mostraron degradación significativa en cuanto a apariencia, color, olor, rotación óptica o seguridad (DL50) frente al control que estaba a -20°C

Lund y Cowe publicaron un estudio en el que concluía diciendo que de todos modos es aconsejable no extremar las condiciones de almacenamiento para el captopril en estado sólido y se aconseja controlar la temperatura y la humedad del producto durante su almacenamiento.

El captopril en solución sufre fácilmente un proceso de oxidación, el grupo que se oxida es el sulfhidrilo, puesto que es el que presenta un valor menor de energía de disociación, para dar captopril disulfuro.

El proceso de oxidación es menor cuando la solución se ajusta a pH bajos, se le añaden agentes quelantes, la concentración de captopril es elevada, se adicionan antioxidantes o se emplea nitrógeno para reducir la presencia de oxígeno.

La estabilidad es excelente cuando el pH se mantiene entre 1 y 2. Pero a pH 3 se empezaba a observar una cierta degradación. También se observaba el producto de degradación, captopril disulfuro, en las preparaciones elaboradas con un pH entre 6,6 y 8.

Lee y Notari observaron que el producto de degradación se formaba principalmente en presencia de iones cobre. Además, el preparado era más estable si se le añadía algún agente quelante. Consideraron que la presencia de cantidades



pequeñas, 1ppm, de ión cobre y hierro, eran capaces de provocar la rápida oxidación del captopril.

Timmins y colaboradores realizaron este estudio con captopril e indicó que la presencia de cobre 5 ppm o de hierro 5 ppm en las soluciones hacia aumentar la degradación del captopril. Estos iones son los que más a menudo se encuentran como contaminantes en envases, cierres, aditivos para las fórmulas. Estos investigadores sugieren que el EDTA disódico como quelante de los iones metálicos podría mejorar la estabilidad de las soluciones de captopril.

Hnaki y Kamide demostraron al estudiar la cisteína que la presencia de agentes quelantes como EDTA disódico, podían complejar los iones metálicos y retardar la reacción de oxidación de la cisteína.

Michelle y colaboradores, también observaron que la estabilidad de las soluciones de captopril estaba relacionada con la presencia de los iones en el agua empleada para disolver el captopril y que estos podían ser controlados con agentes quelantes como el EDTA disódico.

Tanto J Brustugun y colaboradores como Markoulina Berger-Gryllaki y colaboradores al igual que Kristensen S y colaboradores demuestran en las ultimas revisiones que las soluciones extemporáneas de captopril se favorecen del doble efecto del EDTA disodico, tanto por su acción quelante de los iones como por sus propiedades bacteriostáticas, pudiendo establecer un margen de seguridad y eficacia con concentraciones del 0,01% y trabajando a ph bajos.

Las soluciones más concentradas son más estables.

Mecanismo de acción

Captopril es un inhibidor competitivo, altamente selectivo, de la enzima convertidora de la angiotensina-I (inhibidores de la ECA).

Los efectos beneficiosos de los inhibidores de la ECA parecen resultar fundamentalmente de la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona en el plasma. La renina es una enzima endógena sintetizada por los riñones y liberada a la circulación, donde convierte angiotensinógeno en angiotensina-I, un decapeptido relativamente inactivo. La angiotensina-I se convierte mediante la enzima convertidora de la angiotensina, una peptidildipeptidasa, en angiotensina-II.



La angiotensina-II es un potente vasoconstrictor responsable de la vasoconstricción arterial y del incremento de la presión arterial, así como de la estimulación de la glándula adrenal que secreta aldosterona. La inhibición de la ECA produce un descenso en plasma de la angiotensina-II, lo cual conduce a una disminución de la actividad vasopresora y a una reducción de la secreción de aldosterona que, aunque se trata de una disminución pequeña, puede producir pequeños incrementos en las concentraciones de potasio sérico, acompañados de pérdida de sodio y líquidos. El cese del feedback negativo de la angiotensina-II sobre la secreción de renina produce un incremento de la actividad de la renina en plasma.

Otra de las funciones de la enzima convertidora es degradar la bradisinina, un péptido con gran efecto vasodilatador, a metabolitos inactivos. Por lo tanto, la inhibición de la ECA produce un aumento de la actividad del sistema cinina-callicreína tanto local como circulante, lo cual contribuye a la vasodilatación periférica mediante la activación del sistema de prostaglandinas; es posible que este mecanismo esté implicado en el efecto hipotensor de los inhibidores de la ECA y sea responsable de ciertas reacciones adversas

Farmacocinética

El captopril se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal alcanzándose el pico de niveles plasmáticos aproximadamente en una hora. La absorción mínima es del 75% por término medio. La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal reduce la absorción en un 30-40%: por tanto, captopril debe administrarse una hora antes de la ingesta.

Aproximadamente el 25-30% del fármaco circula unido a las proteínas plasmáticas. La vida media aparente de eliminación sanguínea es probablemente inferior a 3 horas. El captopril se metaboliza a nivel hepático.

Más del 95% de la dosis absorbida se elimina por orina; del 40 al 50% como fármaco inalterado y el resto como metabolitos (dímeros de captopril por formación de puentes disulfuro y captopril y cisteína conjugados mediante una unión disulfuro). La insuficiencia renal puede originar acumulación del fármaco.

Los estudios en animales demuestran que captopril no atraviesa la barrera hematoencefálica en cantidades significativas.



La reducción de presión sanguínea comienza a los 15 – 60 minutos de la dosis y la concentración sérica es máxima a los 60 – 90 minutos de la administración oral de una dosis única de captopril.

La duración del efecto es aproximadamente de 6 a 12 horas tras la administración de una dosis única, pero es dosis dependiente. La reducción de la presión sanguínea puede ser progresiva, pudiendo necesitar varias semanas de tratamiento para alcanzar el efecto terapéutico máximo.

Toxicidad:

No hubo evidencia de efectos carcinogénicos en estudios realizados en rata y ratón, de 2 años de duración, en los que se administraron dosis de 50 a 1.350 mg/kg/día de captopril. Los estudios de toxicidad crónica oral se realizaron en rata, ratón, perro y mono.

Los efectos tóxicos relevantes y relacionados con el fármaco incluyen: alteración de la hematopoyesis, toxicidad renal, erosión/ulceración gástrica y alteraciones de los vasos sanguíneos retinianos.

Indicaciones y posología:

Hipertensión: El captopril está indicado en el tratamiento de la hipertensión. El captopril es eficaz solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos, especialmente con los diuréticos tiazídicos. Los efectos hipotensores del captopril y de las tiazidas son prácticamente aditivos.

Antes de iniciar el tratamiento con el captopril deben considerarse: el tratamiento antihipertensivo reciente, las cifras tensionales, la restricción de sal en la dieta y otras situaciones clínicas. Si es posible, deberá retirarse la medicación antihipertensiva previa una semana antes del inicio del tratamiento con captopril. La dosis inicial de captopril es de 50 mg al día. Si no se consigue reducir satisfactoriamente la tensión arterial tras una o dos semanas de tratamiento, la dosis puede incrementarse a 100 mg en dosis única diaria o dividida en dos dosis.

La dosis de captopril para tratar la hipertensión generalmente no debe exceder los 150 mg al día. En ningún caso se debe superar una dosis máxima de 450 mg al día



de captopril. La restricción concomitante de sodio puede ser beneficiosa cuando se utiliza captopril en monoterapia. Si la presión sanguínea no se ha controlado adecuadamente tras una o dos semanas de tratamiento, se deberá añadir una dosis baja de un diurético tipo tiazida como hidroclorotiazida (25 mg al día). La dosis de diurético puede incrementarse a intervalos de una a dos semanas hasta alcanzar la dosis antihipertensiva máxima habitual. Si se inicia la terapia con captopril en pacientes en tratamiento con diuréticos, éste deberá iniciarse bajo estricto control médico.

En pacientes con hipertensión grave (por ejemplo, hipertensión acelerada o maligna) en los que no es deseable o posible una interrupción temporal de la terapia antihipertensiva, o si está indicado un rápido descenso de la tensión arterial, deberá continuarse con el diurético, pero se interrumpirá la medicación antihipertensiva restante, para iniciar rápidamente y bajo estricto control médico, la administración de captopril a dosis de 25 mg dos o tres veces al día. Cuando la situación clínica del paciente lo requiera, la dosis diaria de captopril podrá incrementarse (manteniendo la terapia con diurético) cada 24 horas o menos, bajo supervisión médica continuada, hasta lograr un control satisfactorio de la tensión arterial o alcanzar la dosis máxima de captopril. En este régimen la asociación de un diurético más potente (por ejemplo, furosemida) puede también estar indicada.

Insuficiencia cardíaca: el captopril está indicado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Aunque su efecto terapéutico no requiere la presencia de digital, en la mayor parte de los ensayos clínicos realizados el paciente recibía diuréticos y digital junto con captopril.

Antes de iniciar la terapia debe considerarse el tratamiento previo con diuréticos y la posibilidad de depleción grave de sal/volumen. En pacientes normotensos o hipotensos que hayan sido tratados con diuréticos y que puedan estar hiponatémicos y/o hipovolémicos, una dosis inicial de 6,25 ó 12,5 mg de captopril administrada tres veces al día puede minimizar la magnitud o la duración del efecto hipotensor. En estos pacientes la dosis diaria habitual puede alcanzarse en los días siguientes.

Para la mayoría de los pacientes la dosis diaria inicial es de 25 mg de captopril 3 veces al día. Tras alcanzar la dosis de 50 mg tres veces al día, los incrementos posteriores de dosis deben retrasarse, al menos cada dos semanas o más si es posible,



para establecer una respuesta satisfactoria. La mayoría de los pacientes estudiados presentaron una mejoría clínica significativa con dosis de 50 ó 100 mg tres veces al día. No debe superarse una dosis máxima de 450 mg al día de captopril). Generalmente, el captopril se administrará asociado con diurético y digital.

El tratamiento con captopril se iniciará bajo estricto control médico.

Infarto de miocardio: el captopril está indicado en el postinfarto de miocardio tras 72 horas de estabilidad hemodinámica en pacientes que hayan presentado insuficiencia cardiaca en el curso de la enfermedad o que tenga evidencia de fracción de eyección disminuida.

El tratamiento debe iniciarse precozmente, a partir del 3er día postinfarto de miocardio. Tras una dosis inicial de 6,25 mg de captopril, la dosis se incrementará a 12,5 mg 3 veces al día, y de forma gradual en función de la tolerancia a 25 mg 3 veces al día, hasta una dosis de 150 mg al día de captopril. Si se presentase hipotensión sintomática, se requerirá una reducción de la dosis. Los intentos sucesivos por alcanzar la dosis óptima de 150 mg deberán basarse en la tolerancia del paciente al captopril.

El captopril puede ser administrado a pacientes en tratamiento con otras terapias postinfarto de miocardio, como trombolíticos, salicilatos o betabloqueantes.

Nefropatía diabética: el captopril está indicado en el tratamiento de la nefropatía diabética en pacientes insulín dependientes, ya sean normotensos o hipertensos. El captopril previene la progresión de la enfermedad renal y reduce las secuelas clínicas que a ella se asocian (incluyendo la necesidad de diálisis, trasplante renal y la mortalidad).

En los pacientes con nefropatía diabética, la dosis recomendada de captopril, es de 75 mg a 100 mg al día fraccionados en varias tomas. Si se precisara una reducción de la presión arterial mayor que la obtenida con estas dosis, se pueden asociar a captopril betabloqueantes, vasodilatadores o hipotensores de acción central. El captopril a dosis diarias de 75 mg a 100 mg en tomas fraccionadas se suele tolerar bien en pacientes con nefropatía diabética y deterioro leve a moderado de la función renal.



En pediatría:

Niños y lactantes: la dosis usual es de 0,30 mg/kg de peso, 3 veces al día hasta un máximo de 6mg/kg/día. En niños propensos a la hipotensión, la dosis inicial debe reducirse a 0,15 mg/kg. Si es preciso, se añadirá un diurético. También se ha descrito que el captopril, administrado en una dosis inicial de 0,25mg/kg/día, aumentada hasta 2,5 o 3,5mg/kg/día divididos en tres dosis produce beneficios en los niños con insuficiencia cardiaca grave secundaria a defectos congénitos:

Recién nacidos Prematuros: 0,01 mg/kg/dosis, cada 8-12 h.

Recién nacidos: Inicial: 0,05-0,1 mg/kg/dosis, cada 8-24 h, aumentando poco a poco hasta 0,5 mg/kg/dosis, cada 6-24 h.

Niños de 1 mes a 1 año: Inicial: 0,15-0,3 mg/kg/dosis, aumentando hasta un máximo de 6 mg/kg/día dividida en 1-4 dosis, siendo la dosis habitual 2,5 a 6 mg/kg/día.

Niños de 1-12 años: Inicial: 0,3-0,5 mg/kg/dosis, aumentando hasta un máximo de 6 mg/kg/día dividido en 2-4 dosis

Ajuste de dosis en insuficiencia renal: el captopril se excreta principalmente por vía renal. Por ello, la eliminación es más lenta en los pacientes con insuficiencia renal. Estos pacientes pueden responder a dosis inferiores o intervalos más prolongados (menos frecuentes) de captopril. Por tanto, en pacientes con insuficiencia renal significativa, deberá reducirse la dosis diaria inicial de captopril y se realizarán incrementos menores y más lentos (con intervalos de 1 a 2 semanas). Si se precisara tratamiento diurético concomitante, los diuréticos de asa (por ejemplo, furosemida) son preferibles a las tiazidas en pacientes con deterioro renal grave.

El captopril está **autorizado** en España desde noviembre de 1981, con las siguientes indicaciones:

- ☐ Hipertensión arterial.
- ☐ Insuficiencia cardiaca congestiva.
- ☐ Infarto de miocardio, en el postinfarto, tras 72 horas de estabilidad hemodinámica en pacientes que hayan presentado insuficiencia cardiaca o con evidencia de fracción de eyección disminuida.



□ Nefropatía diabética, en insulínoddependientes, tanto en normotensos como en hipertensos.

El captopril se encuentra comercializado en la forma farmacéutica de comprimidos y con las dosis de 12,5 mg, 25 mg, 50 mg y 100 mg.

Contraindicaciones y advertencias

El captopril está **contraindicado** en pacientes con hipersensibilidad a este medicamento o a cualquier inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina (IECA) (por ejemplo, pacientes que hayan presentado angioedema durante la terapia con cualquier IECA).

Angioedema: se han observado casos de angioedema en pacientes tratados con IECA, incluyendo captopril. Si el angioedema afecta a la lengua, glotis o laringe, puede producir obstrucción de las vías aéreas y ser fatal. Se instaurará tratamiento de urgencia con adrenalina subcutánea al 1:1000. Los casos de hinchazón limitados a cara, mucosa oral, labios y extremidades generalmente se resuelven suprimiendo el tratamiento con captopril; algunos casos precisan tratamiento médico.

Reacciones anafilactoides durante la **diálisis** de alto flujo y la aféresis de lipoproteínas: se han descrito casos de aparición de reacciones anafilactoides en pacientes hemodializados con membranas de diálisis de alto flujo. También se han detectado reacciones anafilactoides en pacientes que estaban siendo tratados mediante aféresis de lipoproteínas de baja densidad por absorción con sulfato de dextrano. En estos pacientes debe considerarse la utilización de otro tipo de membrana de diálisis o de medicación.

Neutropenia y agranulocitosis: la aparición de neutropenia es muy rara (incidencia < 0,02%) en pacientes hipertensos con función renal normal ($\text{Cr}_s < 1,6 \text{ mg/dl}$) y no afectados de enfermedad vascular del colágeno. En pacientes con algún grado de insuficiencia renal ($\text{Cr}_s > 1,6 \text{ mg/dl}$) pero sin enfermedad vascular del colágeno, el riesgo de neutropenia en ensayos clínicos fue aproximadamente de un



0,2%. En pacientes con insuficiencia renal, la utilización de alopurinol concomitantemente con captopril se relaciona con la aparición de neutropenia. En pacientes con enfermedades vasculares del colágeno (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia) e insuficiencia renal se presentó neutropenia en un 3,7% de los pacientes en ensayos clínicos.

Generalmente, la neutropenia se ha detectado dentro de los tres meses siguientes al inicio de la terapia con captopril. El recuento de neutrófilos se normaliza a las dos semanas de la retirada del captopril y las infecciones graves se limitaron a pacientes clínicamente complejos. Aproximadamente, un 13% de las neutropenias fueron fatales, pero casi todos los casos se produjeron en pacientes con enfermedades graves, con enfermedades vasculares del colágeno, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o terapia inmunosupresora, o una combinación de estos factores. La evaluación del paciente hipertenso o con insuficiencia cardíaca debe incluir siempre la valoración de la función renal. Si se utiliza captopril en pacientes con deterioro significativo de la función renal debe evaluarse el recuento leucocitario, previamente al inicio de la terapia y con intervalos de 2 semanas durante 3 meses y luego periódicamente.

El captopril debe utilizarse tras valorar la relación beneficio/riesgo y con precaución, en pacientes con **enfermedad vascular del colágeno** o que están expuestos a otros fármacos que puedan afectar a la serie blanca o a la respuesta inmune, y específicamente cuando existe alteración de la función renal. Como la supresión de la terapia con captopril y otros fármacos origina por lo general una rápida restitución del conteo normal de las células blancas, si se confirma la existencia de neutropenia (< 1.000 neutrófilos/ mm^3), se debe interrumpir la administración de captopril y seguir de cerca la evolución del enfermo.

Proteinuria: se ha observado proteinuria >1 g/día en el 0,7% de los pacientes en tratamiento con captopril. El 90% de estos pacientes mostraba evidencia de nefropatía previa, habían recibido dosis relativamente altas de captopril (> 150 mg/día) o ambos. Aproximadamente 1/5 de los pacientes proteinúricos presentaron síndrome nefrótico. En la mayoría de los casos, la proteinuria decrece o desaparece en 6 meses, tanto si se continúa el tratamiento con captopril como si no. Los parámetros de función renal



como el nitrógeno ureico y la creatinina raramente se alteran en los pacientes con proteinuria.

En un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, que incluyó 207 pacientes con nefropatía diabética y proteinuria (> 500 mg al día) se logró una reducción importante en la proteinuria por el tratamiento con captopril a dosis de 75 mg al día durante un tiempo promedio de 3 años. No se sabe si la terapia prolongada con captopril en pacientes afectados de otros tipos de nefropatía tiene efectos similares. Deberá estimarse la proteinuria de los pacientes con enfermedad renal previa o que reciban más de 150 mg al día de captopril (mediante tiras reactivas con primera orina de la mañana) antes del tratamiento y periódicamente una vez iniciado éste.

Hipotensión: en raras ocasiones se observó hipotensión grave en pacientes hipertensos, pero es una consecuencia posible del uso de captopril en pacientes con depleción hidrosalina (por ejemplo, los tratados intensamente con diuréticos), con insuficiencia cardíaca o en diálisis.

En los pacientes hipertensos, puede minimizarse la posibilidad de aparición de hipotensión sintomática con las primeras dosis de captopril aumentando la ingesta de sal o suspendiendo la terapia con diuréticos una semana antes de iniciar el tratamiento con captopril o iniciando la terapia con dosis bajas (6,25 ó 12,5 mg). Alternativamente, puede darse la primera dosis bajo supervisión médica que debe mantenerse al menos durante una hora tras la toma. La hipotensión transitoria no contraindica la administración de dosis posteriores una vez que haya aumentado la presión arterial.

En pacientes afectados de **insuficiencia cardíaca** con tensión arterial normal o baja, se detectaron caídas transitorias de la tensión arterial media $>20\%$ en aproximadamente la mitad de los pacientes. Esta hipotensión transitoria es más frecuente que aparezca tras las primeras dosis, y suele tolerarse bien, siendo asintomática o acompañándose de una leve sensación de inestabilidad. En estos pacientes, debido a la posible caída brusca de la tensión arterial se debe iniciar el tratamiento bajo estricta supervisión médica. Una dosis inicial de 6,25 ó 12,5 mg de captopril dos o tres veces al día puede minimizar el efecto hipotensor. Los pacientes deben ser controlados durante las dos primeras semanas de tratamiento y siempre que se incremente la dosis de captopril y/o diurético. La hipotensión en sí no es razón



suficiente para interrumpir la terapia con captopril. La magnitud de este descenso tensional es máxima al inicio del tratamiento y se estabiliza en 1 ó 2 semanas, volviendo generalmente la presión arterial a sus valores iniciales en dos meses, sin que se reduzca la eficacia terapéutica.

Insuficiencia renal. Hipertensión: en pacientes con hipertensión arterial tratada con captopril, en especial los pacientes que padecen estenosis severa de la arteria renal, se han producido incrementos del nitrógeno ureico y la creatinina sérica tras reducirse la presión arterial con captopril. De aparecer este síndrome, puede ser preciso reducir la dosis de captopril y/o suspender el diurético. Insuficiencia cardíaca: durante los tratamientos prolongados con captopril alrededor de un 20% de los pacientes con insuficiencia cardíaca desarrollan elevaciones estables del nitrógeno ureico y la creatinina sérica de más de un 20% sobre su nivel basal. Menos del 5% de los pacientes, generalmente afectados de enfermedades renales graves previas, precisan la interrupción del tratamiento por el progresivo incremento de la creatinina.

Hiperpotasemia: se han observado elevaciones del potasio en algunos pacientes tratados con IECAs, captopril incluido. Los pacientes con riesgo de desarrollar hipercaliemia al ser tratados con IECAs son: los afectados de insuficiencia renal, diabetes mellitus, y los que están tratados concomitantemente con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, o con otros fármacos asociados con elevaciones del potasio sérico (por ejemplo, heparina). Insuficiencia hepática: raramente se ha asociado los IECAs a un síndrome que se inicia con ictericia colostática y progresa a necrosis hepática fulminante y que a veces es mortal. El mecanismo productor de este síndrome es desconocido. En los pacientes tratados con IECAs en quienes aparezcan ictericia o elevaciones marcadas de los enzimas hepáticos debe suspenderse el IECA y se debe realizar un seguimiento médico apropiado.

Tos: se detectó en el 0,5-2% de los pacientes. Suele ser no productiva, persistente y ceder al suspender el tratamiento. La tos inducida por los IECAs debe tenerse en cuenta como parte del diagnóstico diferencial de la tos.



Cirugía y anestesia: en pacientes sometidos a cirugía mayor, o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, el captopril puede bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de renina. Si aparece hipotensión y se considera producida por este mecanismo, podría corregirse mediante expansores del volumen plasmático.

Si se administran durante el **2º y 3er trimestre del embarazo**, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (grupo al que pertenece captopril) pueden causar daño y muerte fetal. Si se detecta embarazo, el captopril debe suspenderse lo antes posible. La concentración de captopril en la leche materna es aproximadamente un 1% de la plasmática. Debido a la posible aparición de efectos adversos graves inducidos por el captopril en los lactantes, deberá decidirse si se suspende el tratamiento o la lactancia, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Uso pediátrico: no se ha establecido la eficacia y seguridad de captopril en niños ni lactantes. Se utilizará bajo estricto control médico y exclusivamente en los casos en que los beneficios potenciales justifiquen posibles riesgos.

Interacciones

Diuréticos: los pacientes tratados con diuréticos, en especial aquellos en los que dicha terapia se ha instaurado recientemente, así como los que siguen una dieta con una restricción de sal severa o están en diálisis, pueden presentar ocasionalmente una caída brusca de la presión sanguínea, generalmente en la primera hora tras recibir la dosis inicial de captopril.

Antiácidos: los antiácidos pueden reducir la absorción gastrointestinal del captopril.



Antidiabéticos: el captopril y, posiblemente otros inhibidores de la ECA, pueden incrementar la actividad de los antidiabéticos orales con el riesgo correspondiente de hipoglucemia. Esta ha sido observada en pacientes tratados con glibenclamida o metformina cuando se añadió el captopril a su tratamiento antidiabético.

Agentes vasodilatadores: se administrarán con precaución los fármacos con actividad vasodilatadora, y se considerará el uso de dosis inferiores a las habituales.

Agentes que modifican la actividad simpática: los agentes que modifican la actividad simpática (por ejemplo, agentes bloqueantes ganglionares o bloqueantes de la neurona adrenérgica) deben utilizarse con precaución.

Agentes que incrementan el potasio sérico: los diuréticos ahorradores de potasio como espironolactona, triamtereno o amiloride, y los suplementos de potasio sólo se administrarán, y con precaución, en caso de hipopotasemia documentada, ya que pueden producir un incremento del potasio sérico importante. Los sustitutos de la sal que contienen potasio se utilizarán también con precaución.

Digoxina: las concentraciones séricas de digoxina pueden aumentar en un 15-30% en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva tratados al mismo tiempo con captopril. Sin embargo, en un estudio en voluntarios sanos no se observó evidencia de una interacción farmacocinética directa. No está, por tanto, muy clara la significancia clínica de esta interacción

Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas: la indometacina puede reducir el efecto antihipertensivo de captopril, especialmente en caso de hipertensión con reninemia baja.

Otros agentes AINEs (por ejemplo, salicilatos) pueden tener el mismo efecto.

Litio: se han detectado incrementos de los niveles séricos de litio y síntomas de intoxicación en pacientes en tratamiento concomitante con IECA. Estos fármacos deben



ser coadministrados con precaución y se recomienda monitorizar con frecuencia los niveles séricos de litio. Si también se administra un diurético, puede aumentar el riesgo de toxicidad por litio.

Azatioprina: el uso de inhibidores de la ECA en pacientes hipertensos tratados con azatioprina ha mostrado inducir anemia y leucopenia severa. Debe evitarse el uso de esta combinación siempre que sea posible, Cuando es necesario un tratamiento con azatioprina y ramipril, el paciente deberá ser vigilado cuidadosamente para detectar la posible aparición de la mielosupresión.

Ciclosporina: se han observado algunos casos de insuficiencia renal aguda cuando se añadió fosinopril a pacientes transplantados tratados con ciclosporina. El efecto vasoconstrictor aferente renal de la ciclosporina y a la hipoperfusión renal producida por este fármaco, requiere de una respuesta por parte de la angiotensina II para mantener la velocidad de filtración glomerular. La inhibición de la enzima de conversión puede reducir la función renal. Hay que vigilar estrechamente la función renal en los pacientes que reciben ciclosporina y inhibidores de la ECA simultáneamente.

Probenecid: el probenecid disminuye la secreción renal tubular del captopril, lo que ocasiona una elevación de las concentraciones plasmáticas del fármaco. Si se administra el probenecid a un paciente estabilizado, puede producirse hipotensión. Esta interacción parece tener menor importancia si el captopril es añadido una vez que el paciente ha sido estabilizado con probenecid

El espino blanco, *crataegus laevigata* puede reducir la resistencia vascular periférica. El uso de esta planta medicinal en combinación con fármacos antihipertensivos puede ocasionar reducciones adicionales de la presión arterial en algunos individuos y por lo tanto se deberá comprobar con frecuencia la presión arterial en estos pacientes.

Interacción con pruebas de laboratorio: Captopril puede originar falsos positivos en el test de acetona en orina.



Reacciones adversas

Los datos referentes a la incidencia de efectos indeseables están basados en los ensayos clínicos realizados en 7.000 pacientes aproximadamente.

Dermatológicas: rash, con frecuencia asociado a prurito y en ocasiones con fiebre, artralgias y eosinofilia, pudiendo aparecer durante las cuatro primeras semanas de tratamiento. Suele ser maculopapular y raramente urticarial. Generalmente el rash es leve y desaparece en pocos días reduciendo la dosis, con tratamiento antihistamínico a corto plazo y/o supresión del tratamiento; la remisión puede producirse incluso si se continúa con captopril. Puede aparecer prurito sin rash. También se ha detectado una lesión reversible tipo penfigoide y fotosensibilidad. En raras ocasiones apareció rubor o palidez.

Cardiovasculares. Hipotensión: se han observado taquicardia, dolor torácico y palpitaciones en un 1% de los pacientes respectivamente. En menos del 0,3% de los pacientes, angina de pecho, infarto de miocardio, síndrome de Raynaud e insuficiencia cardíaca congestiva.

Gastrointestinales. Dispepsia: se ha detectado en un 2-4% de los pacientes, siendo reversible incluso si se mantiene el tratamiento.

Hematológicas. Neutropenia/agranulocitosis: se han presentado casos de anemia, trombocitopenia y pancitopenia.

Inmunológicas. Angioedema: se ha detectado en un 0,1% de los pacientes.

Respiratorias. Tos: se observó en el 0,5-2% de los pacientes.

Renales: se han visto raramente (<0,2%) insuficiencia renal síndrome nefrótico, poliuria, oliguria, polaquiuria y proteinuria.



Otros: A continuación se detallan otros efectos indeseables comunicados después de la comercialización del captopril cuya relación e incidencia con el fármaco no puede determinarse con precisión.

Generales: astenia, ginecomastia.

Cardiovasculares: parada cardíaca, accidente/ insuficiencia cerebrovascular, arritmias, hipotensión ortostática, síncope.

Dermatológicos: pénfigo bulloso, eritema multiforme (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson), dermatitis exfoliativa.

Gastrointestinales: pancreatitis, glositis, dispepsia. **Hematológicos:** anemia (incluye casos de anemia aplásica y anemia hemolítica).

Hepatobiliares: ictericia, hepatitis, incluyendo casos raros de necrosis hepática, colestasis.

Metabólicos: hiponatremia sintomática.

Músculo esqueléticos: mialgia, miastenia.

Neurológicos y psiquiátricos: ataxia, confusión, depresión, nerviosismo, somnolencia.

Respiratorios: broncospasmo, neumonitis eosinófila, rinitis.

Visuales: visión borrosa.

Urogenitales: impotencia sexual.



Como con los demás IECAs, se ha descrito un síndrome que incluye fiebre, mialgia, artralgia, nefritis intersticial, vasculitis, rash u otras manifestaciones dermatológicas, eosinofilia y elevación de la VSG.

Valores anormales en las pruebas de laboratorio: Electrolitos séricos: hiperpotasemia (sobre todo en pacientes con insuficiencia renal), e hiponatremia sobre todo en los pacientes sometidos a dieta con restricción de sodio o en tratamiento concomitante con diuréticos. Pruebas de función renal: elevaciones transitorias de BUN o de la creatinina, especialmente en pacientes que sufren depleción de sal o volumen o están afectados de hipertensión renovascular. Pruebas de función hepática: elevaciones de las transaminasas hepáticas, de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina sérica.

Hematológicos: en algunos casos, se ha descrito la aparición de anticuerpos antinucleares positivos.

La manifestación más probable de **sobredosificación** es la hipotensión, que puede ser tratada si fuese necesario, mediante infusión intravenosa de suero salino. El captopril puede ser eliminado de la circulación sanguínea mediante hemodiálisis, pero en neonatos y niños no hay datos suficientes sobre su eficacia para recomendarla. La diálisis peritoneal no es eficaz, y no existen datos sobre la eficacia de la plasmaféresis.



EDETATO DISODICO

Sinonimos

EDTA Disódico. Tetracemato disódico

Denominacion INCI

Disodium EDTA

Número CAS

6381-92-6

Descripción

La quelación es la coordinación de un metal con un ligando polidentado. El complejo así formado, puede llevar a la precipitación del metal o a la formación de un complejo soluble estable. Si el ligando forma un quelato metálico hidrosoluble estable, se dice que es un agente secuestrante. El secuestro es la supresión de una propiedad o reacción de un metal sin la remoción de éste del sistema o de la fase por ningún proceso de precipitación o extracción, y se realiza habitualmente por quelación.

El secuestro tiene dos importantes usos farmacéuticos: en análisis y en remoción o desactivación de iones no deseados en solución. Pueden emplearse ligandos unidentados (iones fluoruro y cianuro, etc.) como agentes de complejación, pero los agentes polidentados son mucho más importantes con fines de secuestro.

El EDTA disódico es un agente quelante polidentado que forma un complejo estable y soluble con el calcio, tiene dos grupos dadores de nitrógeno y cuatro de oxígeno, por lo que es hexadentado. El nombre general dado a los ácidos aminopolicarboxílicos como EDTA es complejones.

Características fisico-químicas

Aspecto

Polvo cristalino blanco.



Fórmula molecular

$C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$

Peso molecular

372,2

Solubilidad

Soluble en agua y bastante soluble en alcohol.

Propiedades

- ☐ Agente quelante
- ☐ Sinergismo con antioxidantes. Disminuye la velocidad de las reacciones de oxidación, pues son catalizadas por metales.

Aplicaciones

- ☐ En preparaciones de antibióticos, antihistamínicos, sulfonamidas, adrenalina, anestésicos y barbitúricos, para evitar la decoloración debida a trazas de metales.
- ☐ En cremas cosméticas o lociones que contienen ácidos grasos no saturados y alcoholes, para evitar la oxidación catalizada por trazas de metales. Dosis: 0.1%.
- ☐ En composiciones alcalinas, para lavar frascos y evitar así, la precipitación de hidróxidos metálicos.
- ☐ En la estabilización de ácido ascórbico, peróxido de hidrógeno, gomas y resinas, formaldehído, aceites esenciales, ácido fólico y hialuronidasa.
- ☐ Como agente limpiador para conservar la eficiencia de filtros en procesos donde el paño de éstos queda bloqueado por precipitación y oclusión de sales metálicas polivalentes.
- ☐ En el tratamiento de emergencia de la hipercalcemia y en el control de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos. Se administra por vía intravenosa lenta dosis de 50 mg/kg de peso diario, hasta un máximo de 3g/día.
- ☐ Terapia de opacidades calcificadas de la córnea y de quemaduras oculares por cal.
- ☐ Tratamiento de la intoxicación con metales pesados como plomo, mercurio, hierro, cobre, cinc y arsénico.



Dosis

La concentración usual como agente quelante y sinérgico de antioxidantes en preparaciones farmacéuticas y cosméticas es: 0,005-0,1 % (p/v).

Precauciones

La administración de EDTA disódico puede provocar agotamiento de las reservas de calcio.

Está contraindicado en insuficiencia renal.



4. PROPUESTA DE PNT

| | | | |
|-------------------------------------|---|--------------|-----------------------|
| FARMACIA XXXXXXXXXXXX | PROCEDIMIENTO DE ELABORACIÓN DE FORMA FARMACÉUTICA: ELABORACIÓN DE SOLUCION DE CAPTOPRIL 1mg/mL | | |
| PN/L/FF/007/00 | Edición 1 | FECHA | Página 43 de 7 |

| | | |
|-----------------------|----------------------|---------------------|
| ELABORADO POR: | REVISADO POR: | APROBADO POR |
| Nombre y fecha | Nombre y fecha | Nombre y fecha |
| Cargo | Cargo | Cargo |

ELABORACIÓN DE SOLUCION DE CAPTOPRIL 1mg/mL

| |
|---|
| RESUMEN DE MODIFICACIONES CON RESPECTO A LA EDICIÓN ANTERIOR |
| |



| | | | |
|-------------------------------------|---|--------------|----------------------|
| FARMACIA xxxxxxxxxxxx | PROCEDIMIENTO DE ELABORACIÓN DE FORMA FARMACÉUTICA: ELABORACIÓN DE SOLUCION DE CAPTOPRIL 1mg/mL | | |
| PN/L/FF/007/00 | Edición 1 | FECHA | Página 2 de 7 |

ELABORACIÓN DE SOLUCION DE CAPTOPRIL 1mg/mL

Índice

Objetivo

Responsabilidad de aplicación y alcance

Definiciones

Descripción

Fórmula patrón

Material y equipo

Entorno

Método patrón

Acondicionamiento

Controles

Registros

Control de cambios

Anexos

Anexo I – Control de copias



| | | | |
|--------------------------------------|---|--------------|----------------------|
| FARMACIA xxxxxxxxxxxxx | PROCEDIMIENTO DE ELABORACIÓN DE FORMA FARMACÉUTICA: ELABORACIÓN DE SOLUCION DE CAPTOPRIL 1mg/mL | | |
| PN/L/FF/007/00 | Edición 1 | FECHA | Página 3 de 7 |

1. OBJETIVO

Definir el procedimiento para la elaboración de la solución de captopril 1mg/mL.

2. RESPONSABILIDAD DE APLICACIÓN Y ALCANCE

La responsabilidad de aplicación y alcance de este procedimiento recae sobre todo el personal (técnico y/o auxiliar) que proceda a la elaboración de soluciones líquidas no estériles.

3. DEFINICIONES

A los efectos de lo recogido en este procedimiento se entiende por:

Solución: mezcla, química y físicamente homogénea, de dos o más sustancias.

Solución líquida: solución en la que el solvente es líquido y el soluto es sólido o líquido.

4. DESCRIPCIÓN

4.1 Fórmula

Captopril..... 100 mg

EDTA disodico..... 10 mg

Agua purificada ... c.s.p.100 mL

Captopril Ref. Mon. nº 1.079

EDTA disodico Ref Mon nº 0232

Agua purificada Ref. Mon. nº 0008



| | | | |
|--------------------------------------|---|--------------|----------------------|
| FARMACIA xxxxxxxxxxxxx | PROCEDIMIENTO DE ELABORACIÓN DE FORMA FARMACÉUTICA: ELABORACIÓN DE SOLUCION DE CAPTOPRIL 1mg/mL | | |
| PN/L/FF/007/00 | Edición 1 | FECHA | Página 4 de 7 |

4.2 Material y equipo

Agitador mecánico con/sin calefacción o manual.

Vasos de precipitados

Utillaje no metálico para evitar la oxidación del captopril

4.3 Entorno

Humedad relativa: $\leq 60\%$

Temperatura: $25 \pm 5^\circ\text{C}$

4.4 Método patrón

Pesar (PN/L/OF/001/00) o medir todos los componentes de la fórmula.

Se adicionan las cantidades adecuadas de captopril y edetato disódico al agua purificada, bajo agitación con la ayuda de un magnetoagitador, girando a una velocidad de 400 r.p.m. Dicha agitación se mantiene durante 5 minutos para asegurar la completa disolución de principio activo y excipiente.

Proceder a la limpieza del material y equipo según se especifique en los procedimientos de limpieza correspondientes.

4.5 Acondicionamiento

Envasar en frascos cristal topacio de 100 mL. con obturador

4.6 Controles Fórmula magistral:

Evaluación de los caracteres organolépticos.

Verificación del peso y/o volumen.

Determinación del pH, según procedimiento PN/L/CP/001/00.



| | | | |
|--------------------------------------|---|--------------|----------------------|
| FARMACIA xxxxxxxxxxxxx | PROCEDIMIENTO DE ELABORACIÓN DE FORMA FARMACÉUTICA: ELABORACIÓN DE SOLUCION DE CAPTOPRIL 1mg/mL | | |
| PN/L/FF/007/00 | Edición 1 | FECHA | Página 5 de 7 |

Control microbiológico (RFE 5.1.4).

5. REGISTROS



| | | | |
|-------------------------------------|---|--------------|----------------------|
| FARMACIA xxxxxxxxxxxx | PROCEDIMIENTO DE ELABORACIÓN DE FORMA FARMACÉUTICA: ELABORACIÓN DE SOLUCION DE CAPTOPRIL 1mg/mL | | |
| PN/L/FF/007/00 | Edición 1 | FECHA | Página 6 de 7 |

6. CONTROL DE CAMBIOS

| Versión | nº | Cambios realizados | Fecha |
|---------|----|--------------------|-------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |



| | | | |
|--------------------------------------|---|--------------|----------------------|
| FARMACIA xxxxxxxxxxxxx | PROCEDIMIENTO DE ELABORACIÓN DE FORMA FARMACÉUTICA: ELABORACIÓN DE SOLUCION DE CAPTOPRIL 1mg/mL | | |
| PN/L/FF/007/00 | Edición 1 | FECHA | Página 7 de 7 |

ANEXO I

CONTROL DE COPIAS

| Número de copia | Nombre | Cargo | Firma | Fecha |
|-----------------|--------|-------|-------|-------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |



5. PROPUESTA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE.

PROSPECTO

Forma farmacéutica

Solución.

Vía de administración

Vía oral, este medicamento debe administrarse por la boca.

Composición (100 mL)

Captopril 0,1 g

EDTA disódico 0,01 g

Excipiente: agua purificada c.s.p. 100 mL

Actividad-indicación:

El captopril está indicado en adultos para el tratamiento de la hipertensión, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio y nefropatía diabética tipo I. La experiencia del uso del captopril en niños es limitada. En pediatría se utiliza para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca grave secundaria a defectos congénitos.

Posología:

El uso de captopril en niños se debe iniciar bajo estrecha supervisión médica.

La dosis inicial de captopril es de 0,30 mg/kg de peso.

Niños y lactantes: la dosis usual es de 0,30 mg/kg de peso, 3 veces al día hasta un máximo de 6mg/kg/día. En niños propensos a la hipotensión, la dosis inicial debe reducirse a 0,15 mg/kg. Si es preciso, se añadirá un diurético. También se ha descrito que el captopril, administrado en una dosis inicial de 0,25mg/kg/día, aumentada hasta 2,5 o 3,5mg/kg/día divididos en tres dosis produce beneficios en los niños con insuficiencia cardiaca grave secundaria a defectos congénitos:

Recién nacidos Prematuros: 0,01 mg/kg/dosis, cada 8-12 h.

Recién nacidos: Inicial: 0,05-0,1 mg/kg/dosis, cada 8-24 h, aumentando poco a poco hasta 0,5 mg/kg/dosis, cada 6-24 h.



Niños de 1 mes a 1 año: Inicial: 0,15-0,3 mg/kg/dosis, aumentando hasta un máximo de 6 mg/kg/día dividida en 1-4 dosis, siendo la dosis habitual 2,5 a 6 mg/kg/día.

Niños de 1-12 años: Inicial: 0,3-0,5 mg/kg/dosis, aumentando hasta un máximo de 6 mg/kg/día dividido en 2-4 dosis.

En pacientes que requieren precauciones especiales (niños con disfunción renal, prematuros, recién nacidos y niños de corta edad, debido a que no tienen la misma función renal que los niños mayores y que los adultos) la dosis inicial debe ser de solamente 0,15mg/kg de peso.

Generalmente, se administra 3 veces al día, pero la dosis y el intervalo de administración deben adaptarse de forma individual dependiendo de la respuesta del paciente.

Normas para la correcta administración:

Indique a su médico si está en tratamiento con litio, diuréticos (furosemida, clortalidona o ahorradores de potasio), analgésicos o antiinflamatorios (aspirina, ibuprofeno o indometacina).

Los alimentos interfieren en la absorción del captoprilo por tanto se debe tomar antes de las comidas. No sobrepasar la dosis prescrita. Es conveniente la restricción de sal en la terapia con captoprilo solo.

La administración se hará 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.

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.

Precauciones

Este medicamento está contraindicado en embarazadas (especialmente durante el 2º y 3er trimestre). Sin embargo es compatible con la lactancia materna.

En caso de angioedema, deterioro de la función renal, insuficiencia cardiaca, hepática o renal.

Son en general frecuentes aunque leves y transitorios. El efecto adverso más característico es la aparición de tos seca persistente. También puede producir mareos, somnolencia, cefalea, alteraciones del gusto, erupciones cutáneas o picor.



Los niños menores de 7 años, especialmente neonatos, pueden tener una susceptibilidad incrementada a los efectos adversos hemodinámicos.

Recomendaciones

Para evitar descensos bruscos de tensión el tratamiento se iniciará con dosis bajas y preferiblemente por la noche.

Evite la realización de ejercicio físico intenso.

No utilice sustitutos de sal de mesa sin conocimiento previo de su médico.

Intoxicación y sobredosis:

Los síntomas de sobredosis incluyen hipotensión severa, colapso circulatorio, estupor, bradicardia, alteraciones electrolíticas y fallo renal. En caso de que sucediera dirigirse al teléfono de información toxicológica 91 5620420

Conservación:

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

Caducidad:

No utilizar después del plazo de validez o de la fecha de caducidad indicada en el envase.

Advertencia:

Los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños.



6. JUSTIFICACIÓN DE ESTABILIDAD DETERMINADA.

ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE FÓRMULAS MAGISTRALES PEDIÁTRICAS DE CAPTOPRIL

6.1. Introducción

Se considera fundamental la homogenización de criterios en el desarrollo de Formulaciones Magistrales pediátricas tanto a nivel de Farmacia Comunitaria como a nivel de Farmacia Hospitalaria, incluso entre los diversos hospitales. Por ello, es muy importante promover encuentros entre Pediatras, Farmacéuticos de Farmacia Comunitaria y Hospitales, con objeto de intercambiar impresiones, experiencias y dificultades, y de este modo poder mejorar aquellos medicamentos que reciben los pacientes pediátricos.

La Formulación Magistral pediátrica es una necesidad real que no debe cambiarse por otros medicamentos. Es por este motivo, por el que además se considera imprescindible la estrecha colaboración entre Colegios de Farmacéuticos, Distribuidores de materias primas, Asociaciones de formulistas y Universidad para potenciar la Formulación Magistral y que todas aquellas fórmulas elaboradas se caractericen por su calidad y trazabilidad, para lo cual es fundamental el desarrollo de una normativa que regule dicha elaboración, y que ésta responda a las necesidades que realmente tienen los pacientes pediátricos.

En este sentido se ha creado un grupo de trabajo formado por la Asociación de Formulistas de Andalucía (AFA), el Instituto Tecnológico del Medicamento Individualizado (ITMI), Acofarma, Farmacéuticos del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, Farmacéuticos Comunitarios y el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Sevilla.

El trabajo objeto de estudio se basa en elegir la Fórmula Magistral pediátrica idónea de entre todas las que se preparan actualmente y determinar su estabilidad físico-química. En este caso se ha investigado las fórmulas del fármaco captopril.



6.2. Materiales y métodos

Para recoger información sobre los fármacos en estudio, se han consultado las formulaciones pediátricas empleadas en los diferentes hospitales anteriormente citados.

En la Tabla 1 se muestran las fórmulas de captopril empleadas en los diferentes hospitales consultados.

| HOSPITAL | DOSIS | COMPOSICIÓN | CADUCIDAD |
|---|---------------|---|--|
| Gregorio Marañón | 1 mg/mL | Captopril PH EUR Ácido Ascórbico 0.5% Agua destilada | Tª ambiente: 28 días 4°C: 2 meses |
| Cruces | 1 mg/mL | Capotén comprimidos Agua purificada | 15 días |
| Juan Ramón Jiménez | 1 mg/mL | Captopril Ácido ascórbico 0.5% Agua conservans 5% Jarabe simple | Nevera: 15-56 días |
| Clarion | 1 mg/mL | Captopril Ácido ascórbico 0.5% Sacarina sódica 0.4% Sol concentrada frambuesa Agua purificada | Nevera: 28 días |
| Principado de Asturias | 1 mg/mL | Captopril Ácido ascórbico 0.5% Agua Versylene | Nevera: 56 días |
| HGU Alicante | 2 mg/mL | Captopril Ora-sweet® 50% Ora-plus® 50% | Tª ambiente: 7 días Nevera: 3 meses |
| Int. J. Pharm. Compounding | 0.75 mg/mL | Captopril Agua estéril para irrigación 30% Ascorbato sódico 0.5% Jarabe simple | Tª ambiente: 7 días Nevera: 14 días |
| Torrecedenas SCH Jaén Miguel Servet Hospital Málaga Valdecilla (método Dra. Atienza) | 1 mg/mL | Captopril Agua estéril para irrigación 30% Ascorbato sódico 0.5% Jarabe simple | Nevera: 43 días |
| La Paz | 1 mg/mL | Captopril Agua purificada | Nevera: 15 días |
| Virgen de las Nieves | 1 mg/mL | Captopril Sodio-bi-edetato 0.1% Agua destilada estéril | Nevera: 1 año Envase abierto: 1 mes |
| San Joan de Déu | 1 mg/mL | Captopril Edetato sódico 0.1% Agua bidestilada | Nevera: 90 días Envase abierto: 30 días |
| HMI Gran Canaria | 1 mg/mL | Captopril Edetato sódico 0.1% Agua bidestilada | Nevera: 56 días |
| Vall d'Hebrón | 2 mg/mL | Captopril 210 mg Ácido cítrico monohidrato 250 mg Citratato sódico dihidrato 300 mg Benzoato sódico 100 mg Ácido ascórbico 50 mg Sorbitol 70% solución 22 mg Esencia de fesa 1 gota Agua destilada estéril 76 mL | Nevera: 30 días Tª ambiente: 7 días |
| Virgen del Rocío | 1 mg/mL | Captopril 100 mg. Edetato sódico 10 mg. Agua purificada c.s.p. 100 mL | Por determinar en este estudio |

Tabla 1. Composición de las fórmulas con captopril proporcionadas por los hospitales consultados.



Elaboración de la solución de captopril.

Fórmula

La composición de la fórmula de captopril seleccionada es la siguiente:

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

Procedimiento

Se adicionan las cantidades adecuadas de captopril (Acofarma, Barcelona) y edetato disódico (Fagron, Barcelona) al agua purificada, bajo agitación con la ayuda de un magnetoagitador (IKA RCT Basic®), girando a una velocidad de 400 r.p.m. Dicha agitación se mantiene durante 5 minutos para asegurar la completa disolución de principio activo y excipiente.

Estudio de estabilidad.

Los estudios de estabilidad de principios activos son fundamentales para asegurar la eficacia del medicamento a lo largo de su vida útil. De ellos los de estabilidad acelerada son necesarios para asegurar la estabilidad de la formulación, determinar la forma de acondicionado más adecuada y estimar la caducidad del producto. Las normas ICH Q1A a Q1F establecen los requisitos que deben cumplir este tipo de estudios, la CRF 211.166 y el anexo del capítulo 6 de las GMP europeas regulan los estudios de estabilidad a largo plazo que permiten confirmar la caducidad estimada en los estudios acelerados (*Torres y cols., 2004*).

La normativa elaborada por el Comité Internacional de Armonización (ICH) relativa a los estudios de estabilidad de medicamentos, establece en su directriz principal, ICH Q1AR(1), “Relativa a los Procedimientos de Estudios de Estabilidad de Nuevos Principios Activos y Medicamentos Derivados” la necesidad de aportar datos sobre estudios de estabilidad a largo plazo y estudios acelerados de estabilidad para solicitar la autorización para la comercialización de un nuevo medicamento. El objetivo



de los estudios a largo plazo es establecer el periodo de validez y las condiciones de conservación del medicamento, y por lo tanto, las condiciones de almacenamiento de las muestras para el estudio de estabilidad se corresponderán con las condiciones propuestas de conservación del medicamento. La normativa contempla dos situaciones:

- Medicamentos que se van a conservar a baja temperatura (en refrigerador o congelador): Las condiciones de conservación estarán perfectamente definidas y serán independientes del lugar de comercialización del medicamento.

- Medicamentos que se van a conservar en condiciones medioambientales: las condiciones de conservación del medicamento dependerán del lugar de comercialización. En este caso se proponen unas condiciones de almacenamiento de las muestras comunes para la comercialización de un medicamento en cualquiera de la áreas de aplicación de la normativa ICH (que incluye países ubicados en las zonas climáticas I y II). Estas condiciones de almacenamiento se calculan a partir de datos de humedad y de temperatura de diferentes ciudades de la zona climática II, que se consideran las condiciones medioambientales “más severas”: 25°C y 60% de humedad relativa (Torres y cols., 2004).

La Conferencia Internacional para Armonización fue iniciada en el año 1.990 con objeto de servir de conexión entre las autoridades reguladoras de Europa, Japón, Estados Unidos y expertos de la Industria Farmacéutica para tratar los aspectos técnicos de registro de producto. ICH publica las directrices que son incorporadas a la ley de esos países, o recomendadas como directrices por autoridades nacionales como sucede en Estados Unidos mediante la FDA. Uno de los documentos ICH más importantes es la Guía de *Good Manufacturing Practice* (GMP) para medicamentos (Huber, 2010).

El objetivo de los estudios de estabilidad es el de proporcionar pruebas sobre cómo la calidad de un fármaco varía con el tiempo bajo la influencia de una variedad de factores externos, como la temperatura, la humedad y la luz, así como establecer un período de caducidad del medicamento y las condiciones de almacenaje recomendadas (Huber, 2010).



Se ha establecido un estudio de estabilidad a tres temperaturas diferentes: 4, 22 y 50°C. Para ello se ha utilizado un frigorífico (Saivod® Fresh Line 260A) a temperatura de 4°C, una estufa (Memmert® Alemania) a temperatura de 50°C con calor seco.

Una vez elaboradas las soluciones pediátricas para su correspondiente estudio de estabilidad durante 90 días, se prepara 1 litro de cada fórmula y se reparte en 30 envases de vidrio topacio de 30 mL, de los cuales 10 se introducen a 50°C, otros 10 a 4°C y los últimos 10 se mantienen a temperatura ambiente de 22°C. Todos los envases se conservan cerrados herméticamente.

Con ello, se pretende utilizar un envase para la determinación de cada punto de estabilidad.

Se han determinado como tiempos de muestras: 7, 15, 21, 30, 45, 60, 72 y 90 días, desde la elaboración de la formulación.

Se considera que la pérdida del 5% sobre el valor declarado es suficiente para concluir que ese tiempo es la fecha de caducidad.

Determinación de pH.

Se ha determinado el pH directamente de las soluciones elaboradas utilizando un pHmetro (Crison® Barcelona) en los tiempos establecidos para este estudio.

Determinación analítica.

La cuantificación del contenido de fármaco en las soluciones en estudio se ha realizado por espectrofotometría UV-Vis, mediante un espectrofotómetro Erweka DT600® (Alemania).

En todos los casos el blanco utilizado ha sido la propia solución de la fórmula magistral sin principio activo, para confirmar que ninguna sustancia de las presentes absorbe a la longitud de onda a la que presenta absorción el fármaco.

6.3. Resultados y discusión

El contenido de captopril en solución se ha realizado detectando el fármaco a una longitud de onda de 220 nm.

El blanco obtenido con la solución sin fármaco se aprecia en la Figura 1.

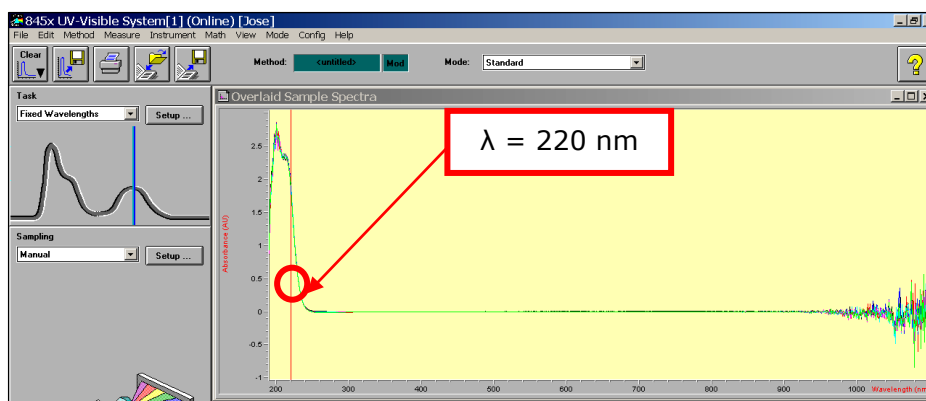


Figura 1. Barrido de absorción de la solución de captopril en estudio

Se ha realizado una validación del método para determinar la relación entre la concentración y la absorbancia a esa longitud de onda, obteniéndose diferentes rectas de regresión con coeficientes de determinación mayor de 0.990 ($r^2 > 0.990$). La concentración mínima determinada fue de 15 $\mu\text{g/mL}$.

Fórmulas elaboradas en los Hospitales.

El captopril en solución es muy inestable. Tanto la adición de ascorbato como el envasado en jeringas tienen por objeto evitar la oxidación y prolongar la estabilidad. El pH también es importante, debiendo estar por debajo de 4. El olor azufrado no indica degradación del principio activo (*Lye et al., 1997; Atienza y cols., 2005; Martindale, 2009*).



En solución presenta una degradación por oxidación del grupo sulfidrilo dando captopril disulfuro. Según la bibliografía (*Escribano y cols., 2005*), los factores que aceleran la reacción de degradación son: la presencia de oxígeno en el espacio libre que queda en el envase, pH superior a 4, y la presencia de iones metálicos, como el hierro y el cobre, que actúan como catalizadores de la reacción de oxidación. Algunos autores indican que la cinética de degradación que experimenta el captopril en solución acuosa no tiene una cinética definida (*Escribano y cols., 2005; Berger-Gryllaki et al., 2007*).

Por su parte, diferentes autores han desarrollado fórmulas extemporáneas de captopril en solución para evitar el problema de la estabilidad (*Escribano y cols., 2007*). Otros investigadores han estudiado la estabilidad de las soluciones de captopril y la han relacionado con las características del agua empleada como vehículo de las preparaciones (*Nahata et al., 1994*). También se ha estudiado la influencia de agentes quelantes, como el edetato disódico para eliminar los iones metálicos presentes en la solución, demostrándose que con dicho excipiente las soluciones son más estables (*Atienza y cols., 2005; Escribano y cols., 2005*).

Además, otros autores han evaluado la estabilidad del captopril en soluciones, preparadas con ácido ascórbico y ascorbato sódico como antioxidantes, con objeto de evitar la oxidación del captopril, comprobándose que las fórmulas de captopril sin agentes antioxidantes y sin modificadores de pH son las más estables (*Escribano y cols., 2005*). Se ha analizado la estabilidad que presenta el captopril en jarabe y en solución con azúcar invertido (*Nahata et al., 1994*). También existen trabajos en los que se ha estudiado la influencia de la temperatura en la conservación de las soluciones de este fármaco (*Escribano y cols., 2005*).

Respecto a las diferentes formulaciones de este principio activo empleadas en los distintos hospitales consultados, se puede indicar que la mayoría lo formulan con ácido ascórbico al 0.5% p/v (Gregorio Marañón, Principado de Asturias, Juan Ramón Jiménez). Otros hospitales emplean edetato sódico (EDTA) (San Joan de Déu, Virgen del Rocío, Virgen de la Nieves). Otros utilizan una mezcla de Ora-sweet® (Fagron. Barcelona) y Ora-plus® (Fagron. Barcelona) al 1:1 (HGU Alicante) y otros como el Hospital de La Paz sólo emplean en la formulación agua purificada. También existe un

hospital (Vall d'Hebrón) entre los consultados que lo formula con citrato sódico dihidrato y ácido cítrico monohidrato junto con solución de sorbitol, esencia de fresa y ácido ascórbico.

Características organolépticas.

No se han observado cambios de color ni de olor durante el estudio. Se mantiene la solución incolora a lo largo de dicho periodo.

pH.

Durante los 90 días de estudio, el pH de la solución evoluciona en el tiempo de diferente forma dependiendo de la temperatura. Se observa que a 4°C el pH aumenta ligeramente conforme transcurre el tiempo, pasando de 2.9 a 3.1. Una variación semejante es detectada también a 22 y 50°C, mostrándose en la Figura 2.

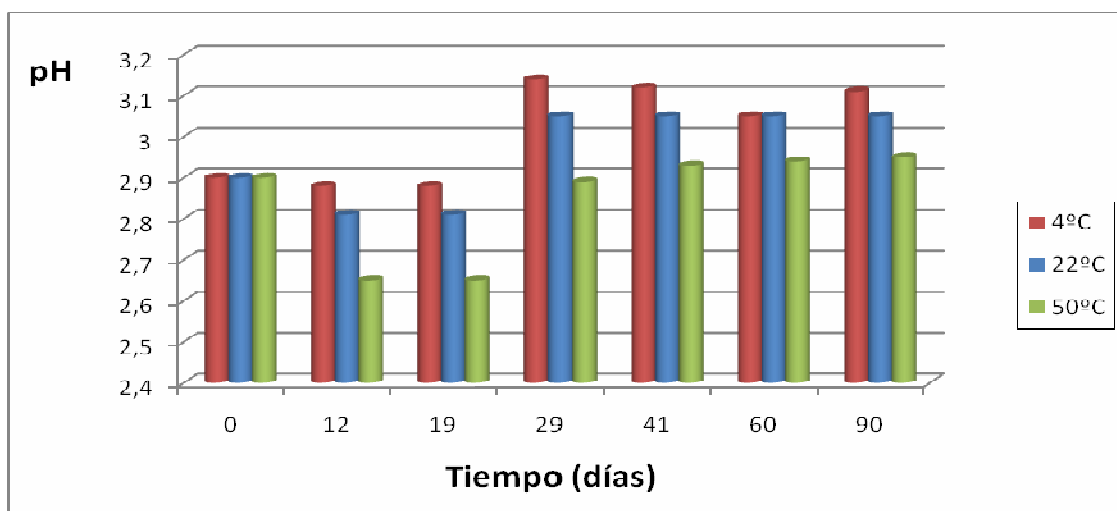


Figura 2. Evolución del pH de la solución de captopril a 4, 22 y 50°C durante el estudio

Contenido de fármaco.

Respecto al contenido de fármaco a lo largo del estudio, se comprueba cómo a los 20 días disminuye el contenido declarado por debajo de 5% a las temperaturas de 22 y 50°C. No ocurre lo mismo cuando se estudia a 4°C, ya que en este caso se alcanza los 40 días sin que se llegue a perder el 5% del contenido de captopril en la solución acuosa, como bien se puede apreciar en la Figura 3. Al cabo de los 3 meses de estudio, a las 3 temperaturas estudiadas el contenido de fármaco ha disminuido un 40%.

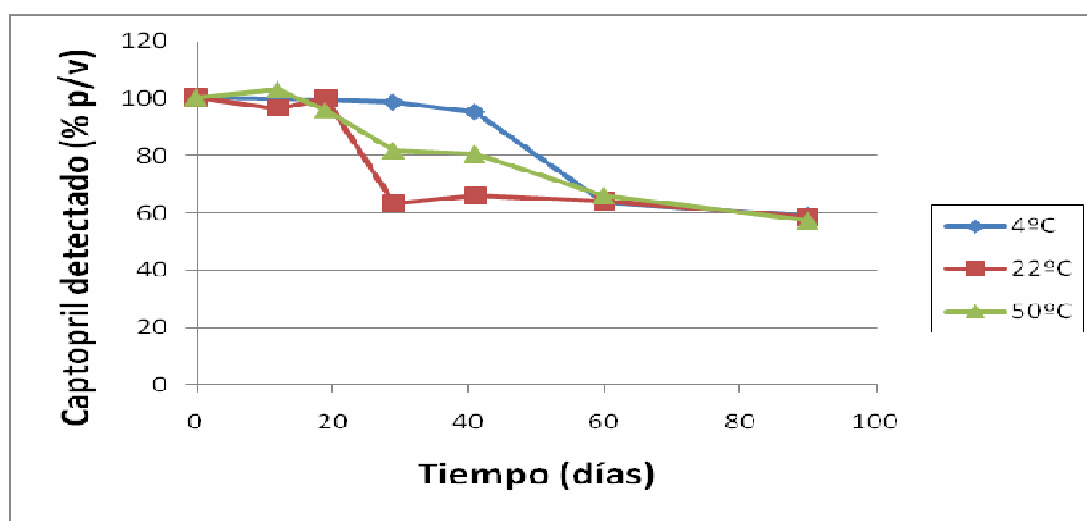


Figura 3. Evolución del contenido de captopril a 4, 22 y 50°C durante 90 días de estudio

Respecto a la formulación magistral pediátrica de captopril, en base a los resultados obtenidos, cabe la posibilidad de plantear si al incrementar la cantidad de EDTA por encima del 10%, aumentaría la estabilidad de la fórmula.

6.4 Conclusiones

En base a los resultados obtenidos en el estudio, se podrían deducir las siguientes conclusiones la solución de captopril:

- 1.- No se detectan alteraciones organolépticas significativas a lo largo de los 90 días de estudio.



2.- No se observan cambios de pH significativos ni con la temperatura ni con el tiempo de almacenamiento durante los 90 días de estudio.

3.- Propuesta de caducidad: 40 días conservado a 4 °C.

Tras la determinación del contenido de captopril se puede deducir que la caducidad de esta solución es de 40 días conservado a 4°C.



7. BIBLIOGRAFÍA

Alía Fernández-Montes E. Estudio comparativo de la elaboración de fórmulas magistrales semisólidas obtenidas por agitación manual y mediante un sistema de agitación mecánica. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia (Universidad Complutense). Madrid, 2007.

Atienza Fernández M., Martínez Atienza J., Marín Gil R. Formulación en Farmacia Pediátrica, 3ª edic. Sevilla. Ed. ISBN 2005, pp 26-27.

Atienza Fernández M., Vila Clérigues M. N., Grupo Español de Farmacia Pediátrica. Formulación Magistral en Pediatría, 1ª edic. Madrid. Edika Med S.L. 2005.

Benesch, R. And Benesch, r. J. Am. Chem. Soc., 77, 5877. (1955).

Berger-Gryllaki M., Podilsky G., Widner N., Gloor S., Testa B., Pannatier A. The development of stable oral solution of captopril for paediatric patients. Eur. J. Hosp Pharm. Sci. 13:67-72 (2007).

BOE número 178 de 27/07/2006: Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios.

BOE número 65 de 16/03/2003: Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.

Brustugun J., Lao Y.E., Fagernes C., Braeden J., Kristenser S. Long term stability of extemporaneously prepared captopril oral liquids in glass bottles. American Journal of Health-system Pharmacy, 66:1722-1725 (2009).

Budavari S, ed. "The Merck Index". 12 ed. Rahway (USA). Ed. Merck & CO. 297. (1990).



Capoten. Captopril comprimidos. Ficha técnica. Bristol-myers Squibb Company. New Jersey. U.S.A. 1- 4. (1996).

Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Departamento Técnico del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, 2010.

Dal-Re Saavedra M.A., Tarno Fernández M.L. Formulario Nacional. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid. 2007.

Del Río Pérez P. La formulación magistral y la atención farmacéutica. Rev. Electron Biomed/Electron Journal Biomed, 3:40-46 (2005).

Drugdex drug evaluations. Micromedex Healthcare series, 123 (2005).

Escribano García. Estabilidad de fórmulas magistrales de metadona y captopril Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica Madrid, 2004

Escribano García M.J., Torrado Durán S., Torrado Durán J.J. estudio de estabilidad de soluciones acuosas de captopril en concentración de 1 mg/mL. Farm Hosp, 29:30-36 (2005).

European Comission (2008) Guideline on the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and request for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies. 2008/C 243/01.

Fernández Cerezo M.I., de la Jara Gordo A.M., Merino Jiménez C., Gómez Peña B., Ruiz Montero M.L. Formulación Magistral. Mc Graw-Hill, Madrid, 2010.

Ficha tecnica Edetato disodico. FAGRON IBERICA, S.A.U.2010



Glass B., Haywood A. Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products. J Pharm Sci, 9: 398-426 (2006).

Grupo Español de Farmacia Pediátrica. Formulación magistral en pediatría. 26 (2004).
International Conference on Harmonization, ICH Armonised Tripartite Guideline, ICH Q1AR, (2000).

Hanaki, A. y Kamide, H., Chem Pharm. Bull., 26. 325. (1978).

Hernández Giménez B., Martínez Santiago E. Formulación Magistral. Sanidad CFGM Farmacia y Parafarmacia. Altamar, Madrid, 2010, pp. 7-47.

Herrera Carranza J., Montero Torrejón J.C., Bermúdez Loizaga A.I., Maestre Sánchez M.V. Formulación Magistral en Pediatría. Elsevier, Madrid, 2007, pp. 117-133.

Huber L. Validation of Analytical Methods. Agilent Technologies, 2010.

Index Nominum International Drug Dictionary 1990-1991. Ed Swiss Pharmaceutical Society. 195 (1990).

Jørgen Brustugun, Yvonne Elisabeth Lao, Charlotte Fagernæs, Jorunn Brænden, and Solveig Kristensen Long-term stability of extemporaneously prepared captopril oral liquids in glass bottles Am J Health-Syst Pharm. 2009; 66:1722-5

Jovanovic T., Stanovic B., Zoricanac Z. Spectrophotometric investigation on complex formation of capotopril with palladium (II) and its analytical application. Journal of Pharm and Biomedical Analysis. 13:213-217 (1995).

Kristensen S., Lao Y.E., Brustugun J., Braenden J. U. Influence of formulation properties on chemical stability of captopril in aqueous preparations. Pharmazie, 63: 872 (2008).



Lee T. Y., Notari R. E. Kinetics and mechanism of captopril oxidation in aqueous solution under controlled oxygen partial pressure. Pharm Res. 4 (2): 98-103. (1987).

Lund W, Cowe H. J. Stability of dry power formulations. Pharm J. 237: 179 - 180. (1986).

Lye M., Yow K., Lee L., Chan S., Chan E., Ho P. Effects of ingredients of stability of captopril in extemporaneously prepared oral liquids. Am J Health-System Pharm, 57:2483-2487 (1997).

Markoulina Berger-Gryllaki, PhD, Grégory Podilsky, PharmD, Nicolas Widmer, PhD, Stéphane Gloor, PhD, Bernard Testa, PhD, André Pannatier, PhD The development of a stable oral solution of captopril for paediatric patients EJHP Science • Volume 13 • 2007 • Issue 3 • P. 67-72

Martindale. The complete Drug Reference, 32 ed. Pharmaceuticals Press. Massachusetts.

Mas Lombarte P. Procedimientos Normalizados de Trabajo para la elaboración de Fórmulas Magistrales y Preparados Oficinales según R.D. 175/2001, de 23 de febrero. Colegio de Farmacéuticos de la provincia de Barcelona. Ed. Quiroga & Hierro, Barcelona, 2002.

Mendez Esteban M.E., Antequera Rodríguez-Rabadán J., Puebla García V., Pardo de Torres J., Gallego Lago V., Herreros de Tejada A. Formulaciones orales acuosas: una administración más segura para pediatría. Revista de la Ofil, 16:15-28 (2006).

Michelle Y. F. Lye, Kah L. Yow, Lee Y. Lim, Sui Y. Chan, Eli Chan, Paul C. Ho. Effects of ingredients on stability of captopril in extemporaneously prepared oral liquids. Am J Health-Syst Pharm. 54:2483-2487. (1997).

Mulla H., Tofeig M., Bullock F., Samani N., Pandya H.C. Variations in captopril formulations used to treat children with heart failure: a survey in the United Kingdom. Arch Dis Child, 92:409-411 (2007).



Nahata M.C., Morosco R.S., Hipple T.F. Stability of captopril in three liquid dosage forms. Am J Hosp Pharm, 51: 95-96 (1994).

Ondetti, M. A., Willians, N. J., Sabo, E. F., Pluscec, J., Weaver, E. R.; and Kocy, O., Biochemistry, 10, 4033 (1971).

Real Farmacopea Española. Segunda Edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 909 – 910 (2002).

Real Farmacopea Española, Ministerio de Sanidad y Consumo. 3ª edic, Madrid, 2005, pp. 1223-1224.

Real Farmacopea Española, Ministerio de Sanidad y Consumo. 3ª edic, Madrid, 2005, pp. 2540-2541.

Regulation (EC) N° 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004.

Rosales Zabal J.M., Muñoz Beltrán J.C. Formulación magistral en atención primaria. Medicina de familia (And) Artículo de revisión, 2:53-58 (2001).

Sweetman C. Martindale: The complete drug reference. Pharmaceutical Press, London, 2009.

Taketomo, Carol K.; Paediatric dosage handbook. 16th Lexi-Comp International ed. Estados unidos

Timmins P, Jackson IM, Wang YJ. Factors affecting stability in aqueous solution. Int J Pharm. 11:329-336. (1982).



Torres Suárez A.I., Gil Alegre M.E. Crítica a la normativa ICH sobre estabilidad de medicamentos: humedad relativa y formas sólidas. VI Congreso SEFIG, Madrid, 2004, pp. 47-49.

U.S.P. 26, N. F. 21. United States Pharmacopeial convention. Inc, Rockville, M. D; 319 - 321. (2003).

Walily A.F.M., Razak O.A., Belal S.F., Bakry R.S. Utilization of carbon disulphide for the analytical determination of betahistine hydrochloride and captopril in their pharmaceutical preparations. J Pharm Biomed Anal, 21:439-449 (1999).

Páginas web consultadas

<http://www.acofarma.com/>

<http://www.aeff.es/>

<http://www.botplusweb.portalfarma.com/>

<http://www.formulistasdeandalucia.es/>

Monografías y formulación de los principios activos y excipientes empleados en formulación magistral.