

# FARMACOTECNIA

## BOLETÍN INFORMATIVO

Volumen 4. Nº 2 MAYO – AGOSTO 2015



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

### SUMARIO

- **Excipientes en formulaciones líquidas orales**
- **Paromomicina tópica para tricomoniasis vaginal**
- **Estabilidad de un gel de timolol al 0.5 % para el tratamiento del hemangioma infantil**
- **Bibliografía fórmulas magistrales**
- **Bibliografía mezclas intravenosas**
- **Bibliografía temas varios**

### EXCIPIENTES EN FORMULACIONES LÍQUIDAS ORALES

Los excipientes farmacéuticos son componentes esenciales de los medicamentos necesarios para garantizar la estabilidad físico-química y microbiológica de los mismos, así como su aceptación por parte de los pacientes. Es recomendable que los excipientes tengan una nula o limitada actividad farmacológica.

La elección de los excipientes es un paso crítico en el desarrollo de formulaciones pediátricas puesto que algunos excipientes aceptables en formulaciones para pacientes adultos, pueden no ser adecuados para uso pediátrico.<sup>1,2,3</sup>

A continuación se describen las características de los principales excipientes utilizados en formulación, así como las precauciones a tener en cuenta en determinados grupos de edad y en determinados grupos de pacientes por sus patologías de base.

#### PACIENTES NEONATOS (del nacimiento hasta el mes de edad)

Es especialmente importante elaborar fórmulas lo más sencillas posible, con el mínimo contenido en excipientes. En los últimos años se están realizando estudios sobre excipientes

potencialmente dañinos en neonatos, su aplicación y problemática relativa a su seguridad.<sup>4,5</sup>

A continuación subrayamos los más importantes:

- El etanol y propilenglicol se deben evitar porque la vía metabólica se encuentra limitada.
- El alcohol bencílico, ácido benzoico y los benzoatos están contraindicados ya que estos pacientes no lo pueden eliminar de manera adecuada debido a la inmadurez de su metabolismo.
- Se recomienda evitar los parabenos, especialmente propilparaben por su actividad estrogénica y toxicidad reproductiva.<sup>6</sup>
- No utilizar excipientes innecesarios como colorantes, saborizantes y edulcorantes.

#### PACIENTES PEDIÁTRICOS (a partir del mes de edad)

- Evitar el etanol y propilenglicol especialmente en pacientes menores de 4 años. La actividad alcohol deshidrogenasa se equipara a la del paciente adulto a los 5 años de edad aproximadamente.
- Los conservantes no están contraindicados pero, especialmente en lactantes, solo se deberían utilizar en

caso necesario. Se puede valorar sustituir el conservante por la conservación en nevera y un plazo de validez más corto. Pero debemos asegurarnos que el cuidador entiende la importancia de las condiciones de conservación y el peligro asociado a la administración de un preparado que sobrepasa la fecha de caducidad.

- Se recomienda evitar colorantes y saborizantes, se han asociado a hipersensibilidad y otras reacciones adversas como déficit de atención e hiperactividad.<sup>7</sup>

- Pacientes con sonda nasogástrica: En principio no hay restricción de excipientes, pero no es necesario añadir agentes auxiliares como los saborizantes, edulcorantes o colorantes.
- Pacientes alcohólicos o con medicamentos que den lugar a una reacción disulfiram: No utilizar alcohol.

En la siguiente tabla se recogen los excipientes considerados más relevantes por los efectos adversos que pueden producir en pacientes pediátricos y en pacientes con intolerancias<sup>8</sup>. Aunque hay algunos excipientes (\*\*\*) que no son componentes habituales de fórmulas orales líquidas, pueden formar parte de especialidades farmacéuticas que se utilizan para la elaboración de formulaciones como fuente de materia prima. En estos casos siempre hay que revisar la ficha técnica del medicamento y comprobar la composición completa de excipientes, por los posibles efectos adversos que pueden causar para determinados grupos de población.

**PACIENTES CON RESTRICCIONES POR SUS CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS O ALERGIA:**

- Diabéticos: Evitar el alcohol y no utilizarlo en pacientes que tomen antidiabéticos orales como la clorpropamida, ya que puede provocar una reacción disulfiram.

EXCIPIENTES	RECOMENDACIONES	INGESTA DIARIA ADMITIDA*	EFECTOS ADVERSOS
Alcohol bencílico ** Ácido benzoico ** (conservantes en inyectables, soluciones)  Benzoatos	-Contraindicado en neonatos (metabolismo inmaduro)  -Evitar en niños < 3 años	5 mg/kg	-Acidosis metabólica, depresión respiratoria y del sistema nervioso central  -Kernicterus en neonatos
Aspartamo **  (edulcorante artificial)	-Contraindicado n fenilcetonuria	40 mg/kg	-En pacientes con fenilcetonuria: daño cerebral
Etanol (solvente)	-Se recomienda evitar en formulaciones pediátricas  -Recomendación de la FDA para medicación OTC:  ≤ 0,5% v/v en niños < 6 años; ≤ 5% v/v en niños 6-12 años; ≤ 10% v/v en niños > 12 años  -Límite recomendado por EMA:  6 mg/kg/día en niños 2-6 años; 75 mg/kg/día en niños > 6 años		-Depresión respiratoria y del sistema nervioso central, toxicidad cardiovascular

EXCIPIENTES	RECOMENDACIONES	INGESTA DIARIA ADMITIDA*	EFECTOS ADVERSOS
Lactosa ** (diluyente)	-Vigilar en pacientes con intolerancia a la lactosa ***  -Contraindicado en galactosemia		-Síntomas de intolerancia a la lactosa: distensión y dolor abdominal, diarrea, deshidratación, acidosis metabólica  -En pacientes con galactosemia: fallo hepático, cataratas y retraso mental
Propilenglicol (solvente en preparados orales, e inyectables)	-No recomendado en pacientes < 4 años (vía metabólica limitada)	25 mg/kg	-Depresión del sistema nervioso central  -Efecto laxante debido a la elevada osmolaridad tras la administración oral
Sorbitol (diluyente y edulcorante)	-Contraindicado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (se metaboliza a fructosa)	20g/día	-Diarrea osmótica
Sulfitos ** (antioxidantes)	-Evitar en pacientes asmáticos		-Broncoespasmo
Tartrazina, quinoleína, xantina ** (colorantes)	-Se recomienda evitar en formulaciones pediátricas		-Reacciones de hipersensibilidad

\*Los datos de Ingesta Diaria Admitida hacen referencia a *población adulta*.

\*\*\*La cantidad de lactosa que puede desencadenar síntomas de intolerancia es muy variable, se han descrito casos en los que se han producido al ingerir 3 g o menos de lactosa. Una cápsula del nº2 puede contener aproximadamente 300 mg de lactosa.

Debemos tener presente que las cantidades máximas recomendadas se han establecido para población adulta. Existe por tanto una necesidad cada vez mayor de conocer y optimizar el conocimiento de la farmacología clínica de los excipientes, fundamentalmente en poblaciones especiales como los pacientes neonatales y pediátricos.<sup>9</sup> Un ejemplo de estas iniciativas es la base de datos STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Pediatrics)<sup>10</sup>, aún en fase de desarrollo y la iniciativa europea ESNEE (European Study of Neonatal Excipient Exposure).<sup>11</sup>

**Autores : Carmen Cañete. Servicio de Farmacia. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona**

**Marta García Palomo. Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Salud. Toledo**

#### Bibliografía

1. European Medicines Agency. EMEA reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003782.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf).
2. American Academy of Pediatrics, Committee on drugs. "Inactive" ingredients in pharmaceutical products: update (subject review). *Pediatrics* 1997; 99: 268-78.
3. Pifferi G, Restani P. The safety of pharmaceutical excipients. *Il Farmaco* 58 (2003) 541-550.
4. M.A. Turner, et al., Risk assessment of neonatal excipient exposure: Lessons from food safety and other areas, *Adv. Drug Deliv. Rev.* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2013.11.003>
5. Nellis G, Metsvaht T, Varendi H, et al. Potentially harmful excipients in neonatal medicines: a pan-European observational study. *Arch Dis Child* 2015; 100: 694-699.
6. EMA/CHMP/SWP/272921/2012 2 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 3 Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben 4 as excipients in human medicinal products for oral use.
7. The Hidden Additives in Children's Medicines ISBN 978-1-908924-15-5. Disponible en [www.actiononadditives.org](http://www.actiononadditives.org)
8. Farmacia Pediátrica Hospitalaria. Ed Elsevier Doyma, 2011.

9. Allegaert K. Neonates need tailored drug formulations. *World J Clin Pediatr* 2013 February 8; 2(1): -5
10. Salunke S, Giacoia G, Tuleu C. The STEP (safety and toxicity of excipients for paediatrics) database. Part 1-A need assessment study. *Int J Pharm* 2012; 435: 101-111.
11. Turner MA, Storme T. European Study for Neonatal Excipient Exposure (ESNEE). *Eur J Hosp Pharm* 2012; 19: 67.

## PAROMOMICINA TÓPICA PARA TRICOMONIASIS VAGINAL

La tricomoniasis es una de las enfermedades más comunes de transmisión sexual y afecta anualmente a 120 millones de mujeres en todo el mundo.<sup>1</sup> Aunque existe un pequeño porcentaje de casos de curación espontánea, es necesario un tratamiento antibiótico sistémico para conseguir una curación permanente debido a la alta tasa de infecciones uretrales secundarias a la infección.

En su tratamiento se utilizan clásicamente nitroimidazoles por

vía oral, en dosis única diaria durante 1 semana. Hasta un 3,5% de las cepas de *T. vaginalis* pueden tener resistencia a metronidazol a dosis estándar, en cuyo caso estaría indicado utilizar regímenes a dosis altas o muy altas de metronidazol o tinidazol. El tratamiento de los casos resistentes a nitromidazoles a altas dosis constituye un reto terapéutico. La bibliografía disponible al respecto se reduce a series de casos, con bajo nivel de evidencia y variables tasas de respuesta.<sup>2</sup> (Tabla 1)

ALTERNATIVA TERAPEUTICA	PAUTA POSOLOGICA	DURACION TRATAMIENTO	OBSERVACIONES
Ácido bórico cápsulas vaginales	600 mg/12 h	2 meses	
Paromomicina crema vaginal 5% + Tinidazol oral	5 g aplicación vaginal nocturna (250 mg paromomicina) + 1 g / 8 h v.o.	14 días	Úlceras vaginales reversibles relacionadas con el tratamiento. Porcentaje de curación superior con tratamiento combinado frente a la crema sola. 56-58% curación. <sup>2</sup>
Furazolidona intravaginal	100 mg/aplicador 5 g de nonoxynol-9 3%/12 horas	12 días	33% curación <sup>2</sup>
Ácido bórico cápsulas vaginales alternando con clotrimazol vaginal	600 mg ácido bórico nocturnos alternando con 1 aplicación nocturna de clotrimazol	1-5 meses	
Paromomicina crema vaginal 6,25%	4 g aplicador vaginal nocturna (250 mg paromomicina)	2-3 semanas	Úlceras vaginales reversibles relacionadas con el tratamiento. 67% curación. <sup>4</sup>
Povidona yodada intravaginal 10%	20 ml/12 h 2 días/semana	2 semanas	Poca evidencia. Evitar en el embarazo
Nonoxynol-9 supositorios vaginales	100 mg		15% curaciones <sup>2</sup>
Vacunación con <i>Lactobacillus acidophilus</i> inactivado	3 inyecciones (0,5 ml)/im/cada 2 semanas.		% curación muy variable. No recomendado en la actualidad. <sup>2</sup>
Supositorios vaginales con 1,05 g de sulfanilamida	2 veces/día	7 días	18% curaciones <sup>2</sup>

Tabla 1: Alternativas terapéuticas en Tricomoniasis vaginal resistente a nitroimidazoles. Modificada de Muzny CA, et al. *Sex Transm Infect* 2013;89: 423-425.

De las alternativas anteriores algunas están comercializadas, pero la mayor parte de ellas son fórmulas magistrales.

La paromomicina es un antibiótico aminociclitol derivado de *Streptomyces fradiae*. Su aspecto es un polvo amarillo brillante, amorfo, muy soluble en agua, moderadamente soluble en alcohol y escasamente soluble en etanol absoluto.<sup>1</sup> Está comercializado en España en forma de cápsulas de paromomicina sulfato (Humatin®) para administración oral.

Se ha utilizado ocasionalmente para tratamiento de tricomoniasis en forma de supositorios vaginales con escasas tasas de curación. La primera vez que se utilizó como crema vaginal para esta indicación fue en 1995 en un caso de resistencia a metronidazol. Para ello se abrían las cápsulas, se dispersaba el contenido en una base de crema hidrofílica hasta alcanzar una concentración de 6,25% y se administraba por la noche mediante un aplicador de 4 g (250 mg de paromomicina), durante 2 semanas.<sup>3</sup>

Después ha habido otras experiencias en series de casos con paromomicina vaginal 5% administrada diariamente por la noche con aplicador de 5 g (250 mg de paromomicina) durante 14 días, conjuntamente con tratamiento oral de tinidazol. En estos casos se llegaron a alcanzar tasas de respuesta incluso superiores a la utilización de paromomicina vaginal sola, por efecto sinérgico de sus mecanismos de acción.<sup>4</sup>

El principal problema de la paromomicina son las reacciones adversas en forma de ulceraciones vaginales que por otro lado, son autolimitadas y suelen curar espontáneamente al finalizar el tratamiento. Estas ulceraciones son el resultado de la irritación química de la zona que a su vez provoca un aumento de la respuesta inmunitaria local y de ahí su efecto antiprotozoario.<sup>5</sup> Esta reacción adversa ya había sido descrita en el tratamiento tópico de la leishmaniasis cutánea con paromomicina.

En el caso de la tricomoniasis vaginal en algunas pacientes se puede producir quemazón local, y en otros casos vaginitis llegando en ocasiones a tener que interrumpir el tratamiento tópico con paromomicina.<sup>6</sup> Algunos estudios postulaban si las úlceras locales podían estar relacionadas con la formulación o con las altas dosis locales empleadas.<sup>6,7,8</sup>

Es necesario en todos los casos instruir a las pacientes sobre la administración de paromomicina, advertirles del riesgo de ulceraciones vaginales y el modo de prevenirlas (mediante la

aplicación de cremas con efectos barrera como la vaselina, para proteger la piel de los posibles efectos irritativos), para evitar que interrumpan el tratamiento por los efectos adversos.<sup>5</sup>

Muchos estudios parecen coincidir en que la tolerancia a la paromomicina vaginal puede estar relacionada con su formulación, pero en los estudios referenciados, no indican específicamente la base utilizada. Algunos utilizan una crema hidrofílica<sup>3</sup>, y uno de ellos el Unguentum Merck.<sup>6</sup>

#### **Caso clínico:**

Mujer de 45 años de edad con sospecha de tricomoniasis vaginal por anamnesis clínica y sintomatología, pero sin cultivo inicial positivo a *T. vaginalis*. Inició tratamiento oral con metronidazol a dosis convencionales durante 1 semana, mejorando la sintomatología tras finalizar el tratamiento. A los dos meses volvió a aparecer la misma clínica obteniéndose cultivos positivos para *T. vaginalis*. Los tratamientos sucesivos utilizados siguieron las recomendaciones de las guías clínicas más recientes<sup>2</sup>, metronidazol solo a dosis muy altas y tinidazol solo a dosis muy altas. La sintomatología mejoraba inicialmente, pero al finalizar el tratamiento volvían los síntomas y los cultivos se positivizaban.

Tras evaluar la evidencia disponible se solicitó al S. Farmacia la elaboración de una fórmula magistral de paromomicina tópica vaginal para administrar en combinación con tinidazol oral a dosis altas. Se redactó un procedimiento normalizado de trabajo para la elaboración de paromomicina 5% en emulsión oleoacuosa y se le aplicó la matriz de riesgos de preparados no estériles según la GBBP.

#### **Paromomicina sulfato vaginal 5% en emulsión oleoacuosa (O/W)**

##### Composición:

<i>Paromomicina sulfato</i> .....	5 g
<i>Neo PCL autoemulsionable. O/W</i> .....	25 g
<i>Glicerina</i> .....	5 g
<i>Metilparaben</i> .....	0,2 g
<i>Agua purificada</i> .....	c.s.p. 100 g

La paromomicina sulfato está disponible como materia prima, aunque en los estudios referenciados parten de cápsulas vaciando su contenido para preparar la emulsión. Las cápsulas de Humatin® comercializadas contienen 250 mg de paromomicina sulfato por cápsula y como excipientes llevan estearato de magnesio y sílice coloidal anhidra.<sup>10</sup> La paromomicina es soluble en agua y presenta un pH en solución entre 5-7.

El Neo PCL O/W es una base de absorción automemulsionable no-iónica, que proporciona emulsiones estables de fase externa acuosa y consistencia de crema o loción, tanto a pH ácido como alcalino. Por su carácter no-iónico presenta una escasa actividad electrolítica. Es por tanto estable frente a electrolitos, siendo el excipiente ideal para incorporar un gran número de principios activos. La estabilidad máxima se consigue cuando tenemos un 60% de fase acuosa en la fórmula final. Admite hasta un 10% de otras grasas.

Se obtienen unas cremas blancas, consistentes, extensibles, finas, penetrables, de difícil ruptura, y no sensibilizantes.<sup>11</sup>

La glicerina o el sorbitol se pueden utilizar como humectantes para evitar que se forme con el tiempo una capa seca en la emulsión.

#### Modus operandi:

1. Pesar Neo PCL O/W y fundir al baño maría a 65-70 °C.
2. Pesar metilparaben en balanza de precisión.
3. En otro vaso poner el agua destilada (previamente medido con probeta) y calentar a 65-70°C. Añadir metilparaben hasta disolución total.
4. Pesar la glicerina y añadir a la disolución de agua con metilparaben también al baño maría a 65-70°C.
5. Una vez fundido el Neo PCL, y estando ambas fases a la misma temperatura, se añade la fase acuosa sobre la oleosa, agitando con una varilla de vidrio hasta formar la emulsión. Dejar enfriar a 30°C.
6. Contar el número de cápsulas de Humatin® (Paromomicina sulfato) para alcanzar la dosis necesaria (5 g = 20 cápsulas) y vaciar su contenido en un mortero.

7. Añadir poco a poco la emulsión al mortero e incorporar el contenido del mismo con el pistilo hasta obtener una emulsión homogénea.
8. Envasar la emulsión formada en un recipiente de plástico opaco (tipo unguator).

La emulsión obtenida es de color blanco, con textura suave y agradable. Se debe conservar a temperatura ambiente, protegido de la luz. Según la matriz de riesgos de la GBBP sería una preparación de riesgo medio, y se le podría asignar un periodo de validez de 30 días.

Informamos a la paciente el modo de administración de la paromomicina vaginal (5 g nocturnos mediante aplicador vaginal) y también la posibilidad de aparición de úlceras vaginales relacionadas con la administración.

Al segundo día de la administración, la paciente comenzó a experimentar irritación vaginal relacionada con la administración y dolor pélvico. Además de vaselina, la paciente se aplicaba frío local antes de la administración, Emla® pomada 30 minutos antes de cada administración y lavados vaginales con Betadine®. Aún así desarrolló úlceras vaginales, aunque completó los 14 días de tratamiento.

La sintomatología mejoró, las úlceras vaginales curaron al terminar el tratamiento y los cultivos se negativizaron. Seis meses después, la paciente continúa asintomática y con cultivos negativos, tras 1 año de historia de tricomoniasis vaginal recurrente.

**Autores : Marta Garcia Palomo. Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Salud. Toledo**

#### Bibliografía:

1. Vázquez F, García M.J, Pérez F, Palacio V. Trichomonas vaginalis: tratamiento y resistencia a nitroimidazoles. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 114-124.
2. Sherrard J, Ison C, Moody J, Wainwright E, Wilson J, Sullivan A. United Kingdom National Guideline on the Management of Trichomonas vaginalis 2014. *Int J STD AIDS* 2014 25: 541.
3. Nyirjesy P, Weitz MV, Gelone SP, Fekete T. Paromomycin for nitroimidazole-resistant trichomonosis. *Lancet* 1995;346:1110.
4. Nyirjesy P, Gilbert J, Mulcahy L.J. Resistant Trichomoniasis: Successful Treatment With Combination Therapy Sexually Transmitted Diseases 2011,38(10):962-963
5. Poppe W. Nitroimidazole-resistant vaginal trichomoniasis treated with paromomycin. *European Journal of obstetrics and gynecology and reproductive biology* 2001,96:119-120.
6. D D Coelho. Metronidazole resistant trichomoniasis successfully treated with paromomycin. *Genitourin Med* 1997;73:397-398
7. Nyirjesy P et al. Difficult to treat trichomoniasis: results with paromomycin cream. *Clin Infect Dis* 1998;26:986-8
8. Sobel J.D, Nyirjesy P, Brown W. Tinidazole Therapy for Metronidazole-Resistant Vaginal Trichomoniasis. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33:1341-6

9. Unguentum Merck. Disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/21241> (consulta realizada 08/06/15)

10. Ficha técnica Humatin®

11. Ficha técnica Neo PCL autoemulsionable O/W. Disponible en: [www.acofarma.com](http://www.acofarma.com) (consulta realizada 08/06/15)

## ESTABILIDAD DE UN GEL DE TIMOLOL AL 0.5% PARA EL TRATAMIENTO DEL HEMANGIOMA INFANTIL

(Merino-Bohórquez V, Casas M, Caracuel F, Cameán M, Fernández-Anguila MJ, Ramírez-Soto G, Lucero MJ. *Physicochemical stability of a new topical timolol 0.5% gel formulation for the treatment of infant hemangioma. Pharm Dev Technol* 2014; 22: 1-8)

El hemangioma infantil es un tumor benigno que afecta al 5-10% de los niños de raza blanca. Esta tumoración se puede presentar en dos fases, una primera de rápido crecimiento, seguida de una segunda fase de crecimiento lento que puede durar hasta varios años. La mayoría revierten espontáneamente pero algunas localizaciones requieren un tratamiento específico para evitar complicaciones, sobre todo las relacionadas con tumoraciones perioculares, como ambliopía, astigmatismo asimétrico, proptosis, estrabismo....

Tradicionalmente se ha utilizado como tratamiento la corticoterapia tanto oral como intravenosa, aunque también se ha probado por vía tópica e incluso intralesional. Otras terapias alternativas han sido el láser, la cirugía y el interferón  $\alpha$ . Diversos estudios han demostrado que los  $\beta$ -bloqueantes no cardioselectivos (propranolol, timolol...) son inhibidores del factor de crecimiento del endotelial vascular (VEGF), el cual está directamente implicado en la angiogénesis.

El timolol es un  $\beta$ -bloqueante no cardioselectivo. En su forma maleato se describe en la USP como un polvo blanco o casi blanco e inodoro, soluble en agua o metanol, moderadamente soluble en cloroformo y propilenglicol e insoluble en éter y ciclohexano.

El timolol está indicado en diversas patologías cardíacas (hipertensión, angina de pecho...) y oculares (glaucoma). Aunque no tiene aprobada la indicación de uso para el tratamiento del hemangioma infantil, el timolol gel oftálmico se ha usado en diversos estudios con resultados favorables, siendo una alternativa válida al propranolol vía oral que puede provocar reacciones adversas como bradicardia e hipotensión.

Al contrario que con las emulsiones, los geles forman redes tridimensionales a partir de los polímeros que los constituyen; esto hace que mediante fuerzas intermoleculares las sustancias disueltas queden atrapadas dentro de estos sistemas estructurados y tengan poca movilidad con un aumento en la

viscosidad, adquiriendo propiedades viscoelásticas.

En el artículo que resumimos, los autores estudiaron la estabilidad fisicoquímica de un gel de timolol al 0.5% durante 60 días conservado a temperatura ambiente (25°C).

El gel se elaboró pesando 0.34 g de timolol maleato (contienen 0.25 g de timolol) que se disolvieron en 33.41 g de agua conservante (parahidroxibenzoato de metilo/propilo 4:1), posteriormente se adicionaron 15g de propilenglicol a la disolución anterior bajo agitación. Sobre la mezcla anterior se dispersaron 1.25 g de Carbopol® 940 (pH $\approx$ 3) dejándola reposar durante 24 h. Posteriormente se neutralizó la mezcla con trietanolamina hasta llegar a pH=7 consiguiéndose consistencia de gel y finalmente se envasó en un tubo de aluminio y se almacenó a temperatura ambiente (25°C).

Componente	Cantidad
Timolol maleato (=0,25 g timolol)	0,34 g
Agua conservante	33,41 g
Propilenglicol	15 g
Carbopol 940	1,25 g
Trietanolamina	c.s.p para gelificación (pH=7)

El estudio de estabilidad química se hizo siguiendo las recomendaciones de la USP, la técnica utilizada fue la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC). Previamente al análisis, cada día de estudio, se validó la técnica y se demostró el método como indicador de estabilidad. Se tomó como límite de estabilidad el 90% de recuperación con respecto al día 0. Se analizó el gel los días 0, 10, 20, 40 y 60. Durante este período de tiempo la concentración remanente se mantuvo alrededor del 100%. También se hicieron controles visuales sin apreciarse ningún cambio.

La estabilidad física se comprobó mediante análisis reológico y mediante análisis de texturas, caracterizándose un comportamiento de fluido pseudoplástico (facilita la aplicación del gel) sin que hubiera cambios significativos a lo largo de los 60 días de estudio, lo cual garantizó el comportamiento físico del gel.

El estudio concluye que el gel es estable desde el punto de vista físico-químico durante al menos 60 días en las condiciones descritas.

**Autor: Vicente Merino-Bohórquez. Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Macarena. Sevilla**

### BIBLIOGRAFIA FÓRMULAS MAGISTRALES

ATROPINA	Allen Loyd V Jr .Atropine Sulfate 1% Ophthalmic Solution. <i>Int J Pharm Compound 2015; 19(3) : 242.</i>
COCAÍNA	Dewulf J, Hecq JD, Huvelle S et al. Long-term Stability of Cocaine Hydrochloride Aqueous Solution 50 mg/mL (5%) at Room Temperature and at 5°C ± 3°C in Glass Bottles. <i>Int J Pharm Compound 2015; 19(3): 268-70.</i>
LIDOCAÍNA	Allen Loyd V Jr. Lidocaine Hydrochloride 2% Viscous Oral Topical Solution. <i>Int J Pharm Compound 2015; 19(3):243.</i>
PREDNISONA	Friciu M, Plourde K, Leclair G et al. Stability of Prednisone in Oral Mix Suspending Vehicle. <i>Int J Pharm Compound 2015; 19(4):337-339.</i>
PROPARACAÍNA	Allen Loyd V. Proparacaine Hydrochloride 0.5% Ophthalmic Solution. <i>Int J Pharm Compound 2015; 19(4):332.</i>
SUERO AUTÓLOGO	Katsakoulas I, Lougovoï C, Paraskevopoulou P et al. Protocol of Blood Serum Eye Drops. <i>Int J Pharm Compound 2015; 19(3): 252-60.</i>

### BIBLIOGRAFIA MEZCLAS INTRAVENOSAS

ACICLOVIR	Dewulf J, Galanti L, Godet M et al. Long-term stability of aciclovir in 0.9% NaCl infusion polyolefin bags at 2-8°C after freeze-thaw treatment: A generic product versus the brand name. <i>Ann Pharm Fr 2015; 73: 108-113.</i>
CABAZITAXEL DOCETAXEL	Lazzarini R, Salvadori S, Trapella C et al. Physicochemical stability of cabazitaxel and docetaxel solutions. <i>Eur J Hosp Pharm 2015; 22:3 150-155.</i>
CISATRACURIO	Foushee JA, Fox LM, Gormley LR et al. Physical compatibility of cisatracurium with selected drugs during simulated Y-site administration. <i>Am J Health Syst Pharm 2015; 72:483-486.</i>
CLOXACILINA	Sullivan T, Forest JM, Leclair G. Compatibility of Cloxacillin Sodium with Selected Intravenous Drugs During Simulated Y-Site Administration. <i>Hospital Pharmacy 2015; 50: 214-220.</i>
ERTAPENEM	Walker SE, Law S, Perks W et al. Stability of Ertapenem 100 mg/mL in Manufacturer's Glass Vials or Syringes at 4°C and 23°C. <i>The Canadian Journal Hospital Pharmacy 2015; 68 (2).</i>
MEROPENEM	Tomasello C, Leggieri A, Cavalli R et al. In Vitro Stability Evaluation of Different Pharmaceutical Products Containing Meropenem. <i>Hospital Pharmacy 2015; 50: 296-303.</i>



OCTEOTRIDO MORFINA METOCLOPRAMIDA	Tanabe K, Wada J, Ohkubo J. Stability of octreotide acetate decreases in a sodium bisulfate concentration-dependent manner: compatibility study with morphine and metoclopramide injections. <i>Eur J Hosp Pharm</i> 2015; 22:3 171-175.
RITUXIMAB	Mueller C, Dietel E, Heynen SR et al. Physico-chemical Stability of MabThera Drug-product Solution for Subcutaneous Injection under In-use Conditions with Different Administration Materials. <i>Int J Pharm Compound</i> 2015; 19: 261-267.
VANCOMICINA PIPERACILINA-TAZOBACTAM	Wade J, Cooper M, Ragan R. Simulated Y-Site Compatibility of Vancomycin and Piperacillin-Tazobactam. <i>Hospital Pharmacy</i> 2015; 50: 376-379.
VITAMINAS	Uccello-Barretta G, Balzano F, Aiello F et al. Stability of hydrophilic vitamins mixtures in the presence of electrolytes and trace elements for parenteral nutrition: A nuclear magnetic resonance spectroscopy investigation. <i>Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis</i> : 2015; 107: 7-10.
VORICONAZOL	Amorós-Reboredo P, Bastida-Fernandez C, Guerrero-Molina L, Soy-Muner D, López-Cabezas C. Stability of frozen 1% voriconazole ophthalmic solution. <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2015; 72:479-482.

#### BIBLIOGRAFIA TEMAS VARIOS

Traynor K. <b>ASHP engages on compounding.</b> <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2015; 72: 428.
Traynor K. <b>Prepare now for USP standard on handling hazardous drugs.</b> <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2015; 7: 511-514.
Goldspiel B, Hoffman JM, Griffith NL et al. <b>ASHP Guidelines on Preventing Medication Errors with Chemotherapy and Biotherapy.</b> <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2015; 72:e6-e35.
Cormack JR, Iliov A, Kluger R. <b>Unreliability of weighing elastomeric pumps for determining volume of fluid infused.</b> <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2015; 72:602-604.
Bossaer JB. <b>Addressing potential interactions between antineoplastics and dietary supplements.</b> <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2015; 72:915-916.
Ramphal R, Bains T, Goulet, Vaillancourt R. <b>Occupational Exposure to Chemotherapy of Pharmacy Personnel at a Single Centre.</b> <i>The Canadian Journal Hospital Pharmacy</i> 2015; 68 (2). <a href="http://www.cjhp-online.ca/index.php/cjhp/article/view/1435">http://www.cjhp-online.ca/index.php/cjhp/article/view/1435</a>
Chhim RF, Crill CM, Collier HK et al. <b>Ethanol Lock Therapy: A Pilot Infusion Study in Infants.</b> <i>Ann Pharmacother</i> 2015; 49: 431-436.
Sapienza S, Ciaschini D. <b>Intraluminal Volume Dose Alteplase for the Clearance of Occluded Peripherally Inserted Central Catheter Lines at a Long-Term Acute Care Hospital: Efficacy and Economic Impact.</b> <i>Hospital Pharmacy</i> 2015; 50:194-8.

Doles W, Wilkerson G, Morrison S et al. **Glacial Acetic Acid Adverse Events: Case Reports and Review of the Literature.**

*Hospital Pharmacy* 2015; 50: 304-309.

Wei Wang. **Tolerability of hypertonic injectables.**

*International Journal of Pharmaceutics* 2015; 490: 308-315.

Berard V, Fiala C, Camerson S et al. **Instability of misoprostol tablets stored outside the blister: A potential serious concern for clinical outcome in medical abortion.**

*PLoS One* 2014; (9(12): e112401.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4266501/>

Matoses C, Rodríguez FJ, Sanz G y col. **Administración de medicamentos por vía subcutánea en cuidados paliativos.** *Farm Hosp* 2015; 39:71-79.

[http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-63432015000200002&script=sci\\_arttext](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-63432015000200002&script=sci_arttext)

#### **Coordinación :**

- Carmela Dávila Pousa. Complejo Hospitalario de Pontevedra  
*e-mail: maria.del.carmen.davila.pousa@sergas.es*

- M<sup>a</sup> Nieves Vila Clérigues. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.  
*e-mail: vila\_mmi@gva.es*

#### **Autores:**

Marta Garcia Palomo. Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Salud. Toledo

Carmen Cañete. Servicio de Farmacia. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

Vicente Merino-Bohórquez. Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Macarena. Sevilla

**Editado por: Grupo de Trabajo Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria**

**C/ Rafael del Riego, 38**

**28045 Madrid**

**Tel: +34 91 571 44 87 Fax:+34 91 571 45 86**

**Email: sefh@sefh.es**

**Web: <http://www.sefh.es>**

**ISSN 2386-4311**

