

# FARMACOTECNIA

## BOLETÍN INFORMATIVO

EDICIÓN ESPECIAL JULIO 2020



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

### INTRODUCCIÓN

Uno de los principales objetivos del Grupo de trabajo de Farmacotecnia ha sido y será la difusión de contenidos útiles para el buen desarrollo de la actividad en las áreas de elaboración de medicamentos.

Las constantes consultas a través de la Lista SEFH sobre temas relacionados con la preparación de medicamentos, la ausencia de contenidos docentes actualizados de formación continuada en el tema, y la opinión que nos llegaba de muchos socios, eran como un grito fuerte y claro reclamando la necesidad de información y formación actualizada y práctica para los profesionales implicados en estas tareas esenciales de la Farmacia Hospitalaria.

En este contexto, la creación de un Boletín de edición periódica, con contenidos prácticos tanto en el ámbito de las formulaciones estériles como de las no estériles, nos pareció una acción necesaria para cubrir parte de este “vacío” detectado. A lo largo de prácticamente una década (2011-2020), se han dado a conocer aspectos relacionados con las materias primas, los excipientes, el control de calidad, etc; además de casos clínicos en los que la Farmacotecnia aportó soluciones, y unas exhaustivas revisiones bibliográficas sobre Farmacotecnia y mezclas intravenosas.

Por supuesto, la intención del Grupo es seguir adelante con este cometido, pero como la profesión, el hospital y la sociedad en general, en estos tiempos hay que ser flexible, casi *líquido*, y adaptarse a las nuevas circunstancias. Y pensamos que los nuevos tiempos demandan un nuevo formato de difusión de la información, más apoyado en las redes sociales, de contenidos más cortos, frecuentes y concisos.

Esto nos lleva a presentaros el último número del Boletín del Grupo de Farmacotecnia en el actual formato. Echando la vista atrás hemos visto que entre los muchos contenidos, algunos pertenecen al *core* de conocimientos básicos en Farmacotecnia, y que, pese al tiempo transcurrido, siguen siendo perfectamente vigentes\*. Por ello hemos pensado que recopilarlos en este último boletín a modo de *mini manual de Farmacotecnia* podía ser de utilidad y poner un buen broche de despedida a esta etapa.

Como siempre, esperamos que lo consideréis útil y os agradecemos profundamente vuestro apoyo durante estos años. Seguimos.

\*NOTA: siempre que el texto haga referencia a la *legislación vigente*, recomendamos revisar si existe un documento oficial posterior aplicable.

## CONTENIDOS SELECCIONADOS:

### MÓDULO 1: MATERIAS PRIMAS

- Adquisición de materias primas .....pg 3
- Aspectos prácticos en la selección y manipulación de materias primas .....pg 4
- Elaboración de fórmulas orales líquidas partiendo de especialidades inyectables como fuente de principio activo .....pg 7
- La calidad del agua en la elaboración de medicamentos .....pg 9
- Requisitos exigibles a los principios activos destinados a formulación magistral: legislación y control de calidad .....pg 11
- Registro público unificado de empresas de sustancias activas (RUESA).....pg 12

### MÓDULO 2: FORMAS FARMACÉUTICAS ORALES LÍQUIDAS

- Vehículos en formulaciones orales líquidas para pacientes pediátricos.....pg 13
- Excipientes en formulaciones líquidas y orales .....pg 19
- Período de validez y caducidad de formas farmacéuticas no estériles orales líquidas .....pg 22

### MÓDULO 3: CONTROL DE CALIDAD/VALIDACIONES GALÉNICAS

- Control de calidad de cápsulas .....pg 26
- Algunas reflexiones sobre el fraccionamiento de comprimidos .....pg 29
- Manejo de balanzas en el servicio de farmacia .....pg 32
- Validación galénica de las formulaciones no estériles .....pg 34

### MÓDULO 4: ASPECTOS RELACIONADOS CON LAS PREPARACIONES ESTÉRILES

- Esterilización por filtración. Aspectos generales .....pg 41
- Ensayo de esterilidad en la elaboración de preparaciones estériles .....pg 44
- Preparaciones intratecales .....pg 49

### MÓDULO 5: MANIPULACIÓN DE MEDICAMENTOS PELIGROSOS NO ESTÉRILES

- Manipulación de medicamentos peligrosos no estériles I .....pg 53
- Manipulación de medicamentos peligrosos no estériles II .....pg 55

## Módulo 1: MATERIAS PRIMAS

La calidad de una fórmula magistral está ligada tanto a la calidad del proceso de elaboración como a la de las materias primas de partida. La adquisición de las materias primas, tanto si se trata de principios activos como de excipientes, es una operación fundamental y decisiva en el proceso de elaboración de fórmulas magistrales

A continuación se recogen algunos aspectos a considerar para garantizar la calidad de las materias primas utilizadas en la elaboración de fórmulas magistrales.

### ADQUISICIÓN DE MATERIAS PRIMAS (Volumen 2. Nº 3 SEPTIEMBRE –DICIEMBRE 2012)

El farmacéutico es el responsable de confirmar que las materias primas cumplan con las especificaciones que establecen la Real Farmacopea Española, o la Farmacopea Europea o en su defecto farmacopeas de reconocido prestigio; además, todos los principios activos que se utilizan en la fabricación o elaboración de medicamentos deben haber sido fabricados y manipulados siguiendo las normas de correcta fabricación (NCF) (Capítulo III del Real Decreto 824/2010, de 25 de junio y Capítulo IV del Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero) (1)(2).

Los laboratorios o entidades que suministran materias primas tienen la obligación de garantizar que el principio activo ha sido fabricado por su proveedor cumpliendo las NCF (Parte II. Requisitos básicos para sustancias activas usadas como materiales de partida) (3) y que ellos mismos también las cumplen para la actividad de fabricación que realizan (fraccionamiento mayoritariamente).

En el proceso de adquisición, para garantizar la calidad, toda materia prima debe venir acompañada del boletín de análisis elaborado por la entidad suministradora aunque se considera conveniente que el farmacéutico elaborador verifique, como mínimo, la identidad de las materias primas suministradas mediante alguna prueba de identificación (2).

En algunas situaciones, principalmente en el entorno hospitalario, se recurre a especialidades farmacéuticas como fuente de materias primas, debido a la urgencia y/o gravedad de la patología a tratar cuando el centro autorizado no dispone de dicho producto. En algunas comunidades autónomas, las leyes de ordenación farmacéutica establecen en qué situaciones excepcionales se podrá utilizar una especialidad farmacéutica como materia prima.

La ley de patentes (4) en su capítulo V, art.52 especifica que los derechos conferidos por la patente no se extienden a la formulación de medicamentos realizada en las farmacias extemporáneamente y por unidad de ejecución de una receta médica, ni a los actos relativos a los medicamentos así preparados. Por otra parte, el Real Decreto-Ley 16/2012 (5), establece en el capítulo IV, artículo 7, que las comunidades autónomas podrán acreditar a los servicios de farmacia hospitalaria de su territorio para que en los mismos se puedan llevar a cabo operaciones de fraccionamiento, personalización de dosis y otras operaciones de re-manipulación y transformación de medicamentos de modo que se garantice el cumplimiento de las guías técnicas de buenas prácticas aplicables al caso por los servicios de farmacia hospitalaria donde se vayan a efectuar las operaciones señaladas. En estos casos, siempre que se vaya a utilizar una especialidad farmacéutica para elaborar un medicamento de forma individualizada, el farmacéutico responsable deberá tener en cuenta la composición completa de excipientes y coadyuvantes, ya que pueden jugar un papel muy importante en la estabilidad de la fórmula y en las posibles reacciones adversas o alérgicas de los mismos para un paciente determinado.

## Bibliografía:

- 1.- Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación.
- 2.- 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 oficiales.
- 3.- Normas de Correcta Fabricación. Medicamentos de uso humano y uso veterinario. 4ª Edición. 2011. Ministerio de sanidad política social e igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Actualizaciones posteriores en: <http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/home.htm>
- 4.- Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes de Invención y Modelos de utilidad.
- 5.- Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones.

## ASPECTOS PRÁCTICOS EN LA SELECCIÓN Y MANIPULACIÓN DE MATERIAS PRIMAS

(Volumen 2. Nº 3 SEPTIEMBRE –DICIEMBRE 2012)

Antes de iniciar una elaboración el farmacéutico debe comprobar, entre otros aspectos, la fórmula química y el grado de hidratación de los componentes de la fórmula a elaborar, descritos en el formulario o PNT a seguir, así como la riqueza de las materias primas disponibles. Debe conocer si la dosis de un principio activo viene expresada como sal, base, éster etc., y si las cantidades referidas de una materia prima son de la forma anhidra o de alguna de las formas hidratadas. Ambos aspectos condicionarán el cálculo de la cantidad de materia prima a pesar para la elaboración de la fórmula y verificar si su modificación puede comprometer factores tan importantes como la solubilidad, el pH y la estabilidad de la misma.

Los principios activos son a menudo ácidos o bases débiles y tienen una limitada solubilidad en agua, por lo que es frecuente que se formulen como sales para incrementar su solubilidad acuosa, aunque **las dosis en algunos casos se refieren a la sal y en otros viene expresada como cantidad de base.**

En muchos casos la forma química a utilizar depende de la forma farmacéutica y vía de administración; así la lidocaína base se utiliza en formas semisólidas y la lidocaína clorhidrato en fórmulas líquidas acuosas. Si utilizamos fenobarbital sódico para fórmulas orales líquidas obtendremos una solución mientras que si seleccionamos fenobarbital la fórmula resultante será una suspensión. Es responsabilidad del elaborador conocer cuando usar la base o la sal para calcular la cantidad de principio activo necesaria para elaborar una fórmula. Fuentes que pueden ser utilizadas para conocer la forma de dosificación del principio activo son:

- Si la droga está comercializada, se puede consultar la información de la especialidad farmacéutica o consultar al laboratorio fabricante.
- Consultar monografías de la Farmacopea Española, Europea o farmacopeas de reconocido prestigio como la Farmacopea americana USP-NF...

En la Tabla 1 se indican ejemplos de principios activos, indicando la forma utilizada para el cálculo de la dosis, según artículos de la USP:

Tabla 1. - Formas químicas de diferentes principios activos incluidas en monografías de la USP para diferentes formas farmacéuticas

	Cápsulas	Líquidos (1)	Inyección
Amicacina sulfato			B
Arginina ClH			S
Atropina sulfato		S	S
Clindamicina ClH	B	B	
Clindamicina fosfato		B	
Cocaína ClH		S	
Colisitina sulfato		S	
Cromoglicato sódico		S	
Diltiazem ClH	S	S	
Epinefrina bitartrato		B	
Fenitoina sódica	S		
Fenobarbital sódico			S
Gentamicina sulfato		B	
Ketamina ClH			B
Meperidina ClH		S	S
Metadona ClH		S	S
Morfina sulfato	S		S
Neomicina sulfato		S	
Ondansetron ClH		B	
Paromomicina sulfato	B		
Procarbazina ClH	S		
Propranolol ClH	S		S
Quinina sulfato	S		
Sulfadiazina sódica			S
Vancomicina ClH	B	B	B
Verapamilo ClH		S	S
Warfarina sódica			S

B= base S=sales

(1) Líquidos incluyen: Soluciones, suspensiones, emulsiones, elixir, jarabes orales, oftálmicas, nasales, óticas...

Otro de los aspectos a considerar es **si el principio activo usado en una fórmula es una forma hidratada (y el grado de hidratación) o una forma anhidra**, por si es necesario hacer ajustes en el cálculo de la cantidad a pesar en función de la forma disponible. Uno de los ejemplos que suelen presentar más problemas a la hora de seleccionar materias primas, y realizar cálculos para su elaboración, son las soluciones de fosfatos. Lo que se denomina de forma genérica "fosfato de sodio" no es un único compuesto y nos encontramos con tres sales sódicas del ácido fosfórico y cuatro presentaciones, para las cuales el contenido de Na y P por gramo de sal son diferentes, así como los valores de pH cuando se disuelven (Tabla 2). Además, para las dos sales dibásicas, al contener un nº diferente de moléculas de agua, varía el nº de mmol de sodio y fosfato.

Tabla 2. - Valores de pH de las diferentes sales de fosfato en disolución.

Sodio fosfato di-básico anhidro : $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ .....	pH sol. acuosa 5%: 8.7 - 9.4
Sodio fosfato di-básico cristal : $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ .....	pH sol. acuosa 5%: 8.7 - 9.4
Sodio fosfato mono-básico : $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .....	pH sol. acuosa 5%: 4.2 - 4.5
Sodio fosfato tri-básico: $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ .....	pH sol. acuosa 1%: 11.5 - 12.0

Un caso aparte y de relevancia por su frecuente utilización es el del sulfato de cobre y sulfato de zinc que se utilizan en formulaciones tópicas líquidas para fomentos. En ambos casos las fórmulas químicas descritas en el Formulario Nacional se refieren a las formas hidratadas, por lo que no es necesario realizar ningún ajuste (Tabla 3).

Tabla 3.- Composición de las soluciones de sulfato de zinc y de cobre referenciadas en el Formulario Nacional

Formulario Nacional	Composición
Solución de Sulfato de zinc (FN/2006/PO/042)	Sulfato de zinc heptahidrato..... 0,1 g (RFE monografía nº 0111) Agua purificada c.s.p..... 100 mL
Solución de Sulfato de cobre (FN/2003/PO/027)	Sulfato de cobre pentahidratado ..... 0,1 g (RFE monografía nº 0894) Agua purificada c.s.p.....100 mL

**La pureza o grado de riqueza de una materia prima** es otro factor muy importante para la selección de materias primas y las operaciones de cálculo de concentración. Cuando se trata de principios activos (p.a.) sólidos el % siempre viene expresado en peso/peso, es decir g de p.a/ 100 g de producto, y aunque cabría esperar que para los principios activos en forma líquida el % expresaría la concentración en peso/volumen, sin embargo la riqueza o concentración también viene expresado en peso/peso: g de p.a/ 100 g de disolución, por lo que a la hora de calcular el volumen necesario para una determinada cantidad de soluto tenemos que utilizar la densidad; p.e. ácido clorhídrico 37%, fenol 90 %, ácido fosfórico 35% ...

Si alguno de estos factores no es tenido en cuenta o corroborado, la concentración final del principio activo puede encontrarse fuera de los rangos de concentración (90-110%) permitidos, respecto a la concentración etiquetada, para preparados elaborados, según distintas fuentes como la USP.

Pero no solo es importante tener en cuenta todos estos aspectos anteriormente relacionados para garantizar la calidad de nuestras materias primas. Es muy importante garantizar una correcta manipulación y conservación de todas ellas, sobre todo de aquellas de naturaleza higroscópica (tienden a captar humedad del aire), deliquescente (absorben humedad y pueden llegar a licuarse) y eflorescente (pierden agua de cristalización al ser expuestas al aire), las cuales deben almacenarse en contenedores herméticamente cerrados para evitar la pérdida o ganancia de humedad. En general solo deben mantenerse abiertos sus envases durante el corto espacio de tiempo que duran las operaciones de pesada para evitar variaciones en el peso de las mismas y su alteración.

#### Bibliografía:

- 1.- Loyd V Allen Jr. Basics of compounding. Compounding with hydrates and solvates. IJPC Vol 14 nº3, May/Jun 2010
- 2.- Loyd V Allen, Jr. Basics of compounding with organic salts. IJPC Vol 14 nº4; Jul/Ag 2010.
- 3.- Formulario Nacional 2003
- 4.[http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/farmacopea/docs/sulfato\\_zinc.pdf](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/farmacopea/docs/sulfato_zinc.pdf). [Consulta: 24

## ELABORACIÓN DE FÓRMULAS ORALES LÍQUIDAS PARTIENDO DE ESPECIALIDADES INYECTABLES COMO FUENTE DE PRINCIPIO ACTIVO (Volumen 3. Nº 1 ENERO – ABRIL 2013)

La elaboración de fórmulas orales líquidas, principalmente las destinadas a la población pediátrica, representan una parte muy importante del trabajo desarrollado en una unidad de Farmacotecnia de los servicios de Farmacia Hospitalaria. La demanda asistencial en este campo se ha incrementado en los últimos años, lo que conlleva a una actualización permanente y a la elaboración y establecimiento de protocolos normalizados de trabajo para las nuevas fórmulas solicitadas.

Los dos puntos críticos más importantes, que condicionan la elaboración de dichas fórmulas, son la obtención de una materia prima adecuada para esta vía de administración y el establecimiento del periodo de validez o caducidad. Con relativa frecuencia nos encontramos que los laboratorios autorizados por la AEMPS para el suministro de materias primas no disponen de todos los principios activos demandados, lo que nos obliga a utilizar especialidades farmacéuticas para la elaboración de dichas fórmulas orales.

Las formas farmacéuticas sólidas como cápsulas y comprimidos son las más utilizadas y son las de primera elección por ser la vía de administración autorizada y ser la forma de dosificación más numerosa comercializada por la industria farmacéutica. Pero en algunos casos, tras considerar principios científicos básicos como las características farmacocinéticas del fármaco, propiedades físico-químicas, composición de excipientes y aspectos de estabilidad, una especialidad inyectable puede ser una buena elección para la preparación de soluciones para administración oral.

En el caso concreto de los medicamentos citotóxicos la utilización de especialidades inyectables presenta como ventajas la reducción de la exposición durante el proceso de elaboración. Algunos ejemplos de medicamentos inyectables que se pueden administrar por vía oral incluyen ciclofosfamida, etopósido, mesna, ondansetrón, metotrexate, vancomicina... .

En cuanto a la dosificación, la administración de una solución en lugar de una suspensión permite un ajuste de dosis más preciso y seguro, y en ocasiones una reducción de volumen por toma, factor a tener en cuenta en pacientes polimedcados, neonatos y lactantes.

El farmacéutico es el responsable del correcto diseño y elaboración de la nueva fórmula y debe tener en cuenta todos los aspectos antes mencionados, para que conjuntamente con las normas de correcta elaboración, la fórmula resultante cumpla con los criterios de calidad y seguridad establecidos por la normativa vigente.

A continuación señalamos una serie de aspectos a valorar a la hora de considerar una especialidad farmacéutica parenteral como fuente de principio activo en una fórmula oral líquida para pacientes pediátricos:

- a) Revisión de la ficha técnica, forma del principio activo y composición cualitativa de excipientes. Para un mismo fármaco los excipientes pueden ser diferentes según la marca comercial; incluso para la misma especialidad los excipientes pueden variar según la presentación, Seguril® 20mg/2mL contiene cloruro sódico e hidróxido sódico como excipientes, Seguril® 250mg/25 mL contiene hidróxido sódico y manitol.
- b) El disolvente de la especialidad debe ser agua para inyección.
- c) Si la forma inyectable del medicamento es la misma que la forma oral (por ejemplo clorhidrato de labetalol, clorhidrato de ondansetrón) se puede suponer que el fármaco también se absorbe a partir de la formulación inyectable. Sin embargo hay que tener en cuenta que al encontrarse el fármaco en solución, la absorción será más rápida que a partir de la forma de dosificación sólida.

- d) La forma inyectable de fármacos que son químicamente degradados por el ácido gástrico no es apta para la administración oral.
- e) La dosificación de un principio activo que sufre un amplio metabolismo de primer paso por vía oral conlleva un incremento en la dosis respecto a la administración parenteral y, en algunos casos, supone la necesidad de administrar un volumen elevado del inyectable que puede resultar poco práctico. Por ejemplo, la biodisponibilidad oral de etopósido y mesna es de aproximadamente el 50%; cuando estos fármacos se administran por vía oral la dosis debe ser el doble de la dosis intravenosa.
- f) Debemos conocer el pH de estabilidad del principio activo en solución. En el caso de añadir algún conservante a la fórmula oral tenemos que conocer el rango de pH en el cual mantiene su actividad antimicrobiana y comprobar si dicho pH es compatible con el principio activo.
- g) Si se realiza una dilución de la solución inicial, el pH puede variar y se puede comprometer la estabilidad de la fórmula. Así el Seguril® inyectable 20mg/2ml es una solución de pH 9 que contiene NaOH y ClNa como excipientes y no posee capacidad tampón. La furosemida puede precipitar a pH menor de 7, al diluir la solución debe tenerse especial cuidado en asegurar que el pH de la solución final sea neutro o ligeramente alcalino..
- h) Los fármacos como cefuroxima que se administran por vía oral como profármacos tienen una biodisponibilidad relativamente pobre y no son adecuadas para la administración oral.
- i) Las especialidades inyectables pueden contener excipientes y adyuvantes que están contraindicados en determinados grupos de pacientes. Alcohol bencílico, propilenglicol y etanol están contraindicados en neonatos; el alcohol bencílico en menores de 3 años, propilenglicol en menores de 4 años y etanol en menores de 6.
- j) Considerar la estabilidad microbiológica del preparado final ya que muchas de las especialidades inyectables no contienen conservantes o al realizar una dilución, el conservante puede quedar a una concentración por debajo del rango de actividad.
- k) Debe valorarse el coste de la utilización de la forma inyectable como fuente de materia prima para una preparación oral.

#### Bibliografía :

- 1.-Woods DJ. Extemporaneous formulations of Oral Liquids. A Guide. Disponible en: <http://www.pharminfotech.co.nz/manual/Formulation/extemprep.pdf> ( Consulta 14-2-2013)
- 2.-Guidance on the extemporaneous preparation of medicines for children . 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. Disponible en: [http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/18/policy/Extemporaneous\\_review.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/policy/Extemporaneous_review.pdf) ( Consulta 14-2-2013)
- 3.-Lam MS. Extemporaneous compounding of oral liquid dosage formulations and alternative drug delivery methods for anticancer drugs. Pharmacotherapy. 2011; 31(2): 164-92 . Disponible en : <http://www.medscape.com/viewarticle/736921> ( consulta 14-2-2013)
- 4.-Formulations of choice for the paediatric population.committee for medicinal products for human use (CHMP). (EMA/CHMP/PEG/194810/2005). 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) (consulta 14/02/13)

## LA CALIDAD DEL AGUA EN LA ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS

(Volumen 3. Nº 1 ENERO – ABRIL 2013)

El agua es uno de los productos más utilizados en la elaboración de medicamentos. Dependiendo del uso farmacéutico al que se destine se requiere distintos grados de calidad de la misma. La farmacopea europea propone estándares para los siguientes grados de calidad del agua:

- Agua para inyección (API)
- Agua purificada
- Agua altamente purificada

**API:** se utiliza como vehículo de preparados de uso parenteral o para reconstituir o diluir preparados para administración parenteral antes de su uso. Se obtiene por procesos de destilación a partir de agua que cumpla las especificaciones para uso humano o a partir de agua purificada. Cumple los test del agua purificada con los requerimientos adicionales para endotoxinas bacterianas (no más de 0,25 UI de endotoxinas / ml), conductividad y carbón orgánico total.

**Agua purificada:** utilizada para la elaboración de productos medicinales diferentes a los que se requiere agua estéril y apirógena. Se prepara por destilación, intercambio iónico o por otro método adecuado a partir de agua que cumpla las especificaciones para uso humano.

**Agua altamente purificada:** Para la elaboración de productos donde se requiere agua de alta calidad biológica excepto en los casos que requieren agua estéril y apirógena. Cumple los mismos estándares de calidad que el API pero los métodos de producción son considerados menos fiables que la destilación y es considerada no aceptable como API.

Tabla 4.- Calidad de Agua Purificada según Farmacopea Europea.

Conductividad ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ a 25°C)	< 5,1
Resistividad ( $\text{M}\Omega.\text{cm}$ a 25°C)	> 0,196
TOC (ppb)	< 500 ppb
Bacterias (ufc/ml)	<100

Tabla 5. -Mínima calidad del agua establecida para preparados estériles según Farmacopea Europea.

PRODUCTOS ESTÉRILES	MÍNIMA CALIDAD DE AGUA ACEPTABLE
Parenteral , soluciones hemofiltración y diálisis peritoneal	API
Oftálmica	Purificada
Soluciones de irrigación	API
Preparados nasales / óticos	Purificada
Preparaciones cutáneas	Purificada

(\*) p.e. en pacientes con fibrosis quística, los productos para administración en nebulización se requiere que sean estériles y apirógenos. En tales casos usar API o agua altamente purificada estéril.

Tabla 6. - Mínima calidad del agua utilizada en el proceso de fabricación de productos medicinales pero NO presente en la formulación final.

PROCESO DE FABRICACION	MINIMA CALIDAD DE AGUA ACEPTABLE
Granulación, recubrimiento de tabletas	Purificada
En la formulación previa a liofilización no estéril	Purificada
En la formulación previa a liofilización estéril	API

Tabla 7.- Mínima calidad del agua utilizada en procesos de limpieza

LIMPIEZA DE EQUIPOS, ENVASES, ETC.	TIPO DE PRODUCTO	MÍNIMA CALIDAD DE AGUA
Enjuague inicial incluido limpieza in situ de equipos, envases, tapones	Productos farmacéuticos no estériles	Agua potable
Enjuague final. Idem	Productos farmacéuticos no estériles	Agua purificada o la misma calidad de agua utilizada en la fabricación del producto si la calidad es mayor a agua purificada
Enjuague inicial. Idem	Productos farmacéuticos estériles	Agua purificada
Enjuague final. Idem	Productos estériles no parenterales	Agua purificada o la misma calidad de agua utilizada en la fabricación del producto si la calidad es mayor a agua purificada
Enjuague final	Productos estériles parenterales	API

Bibliografía:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003394.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003394.pdf)

Otros enlaces de interés:

[http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0\\_c1231.html#usp29nf24s0\\_c1231](http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c1231.html#usp29nf24s0_c1231) <http://amoliva.webs.ull.es/37.pdf>

## REQUISITOS EXIGIBLES A LOS PRINCIPIOS ACTIVOS DESTINADOS A FORMULACIÓN MAGISTRAL. LEGISLACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD (Volumen 4. Nº 1 ENERO – ABRIL 2014)

www.aemps.es . Publicado el 18 de Febrero de 2014

El fraccionamiento, envasado y etiquetado de principios activos (APIs) para su distribución a oficinas de farmacia y servicios de farmacia tiene que cumplir la legislación de fabricantes de APIs, RD 824/2010 de 25 Junio, y NO el RD que regula los almacenes farmacéuticos y la distribución al por mayor de medicamentos de uso humano y productos farmacéuticos (RD 2259/1994) con excepción de las actividades de fabricación de APIs estériles o de origen biológico para los cuales deberán disponer de la correspondiente autorización como laboratorio farmacéutico fabricante.

El RD 824/2010 establece que la fabricación total o parcial, así como la importación de APIs utilizados como materias primas debe realizarse de acuerdo a las normas de correcta fabricación (NCF) del Ministerio de Sanidad y política social, recogidas en la parte II, así como los anexos que les sean aplicables.

Todos los agentes intermedios, comercializadores, distribuidores, reenvasadores y reetiquetadores de APIs cumplirán las NCF y buenas prácticas de distribución y dispondrán de la trazabilidad completa de las sustancias activas e intermedios que distribuyan.

Los fabricantes de APIs deberán estar en posesión de un certificado de cumplimiento de la parte II de las NCF verificado mediante la inspección correspondiente. La AEMPS mantendrá un registro de fabricantes, importadores o distribuidores de APIs que incluirá todos los datos que se fijen de forma reglamentaria. El RD 175/2001 de 23 Febrero establece la responsabilidad en relación con el control de conformidad de materias primas (capítulo IV) en el laboratorio que hace el análisis completo de calidad del API en la UE, eximiendo al farmacéutico de su realización.

Las monografías de la farmacopea europea son de obligado cumplimiento en España. La Real Farmacopea Española es el código que establece la calidad a cumplir por los APIs y excipientes que entran en la composición de los medicamentos de uso humano y veterinario.

Los **certificados de análisis** de las materias primas deberán ir fechados, firmados por una persona autorizada de la unidad de calidad y deben incluir el nombre, dirección, y teléfono del fabricante original. Si el análisis se lleva a cabo por un reenvasador o reprocesador el certificado deberá mostrar el nombre, dirección y teléfono del mismo y referencia del fabricante original.

El destinatario del API deberá comprobar que todas las especificaciones han sido controladas por un fabricante de APIs dentro de la UE y que son las que corresponden a la monografía de la farmacopea en vigor. Si se hacen cambios posteriores en la monografía de la farmacopea no es necesario un recontrol salvo que dicho cambio se haya producido por un motivo de seguridad.

Cualquier lote de APIs importados de fuera de la UE, previo a su utilización en la UE para la elaboración de FM y PO, deberá ser sometido a un análisis completo de calidad.

Los fraccionadores de APIs serán responsables de determinar la necesidad de análisis adicionales de cada etapa, considerando el tiempo transcurrido desde el análisis inicial, las manipulaciones a las que el API se haya visto sometido y la estabilidad del mismo.

[http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/FormulacionMagistral/docs/CTIFM149-00-13-CONS-REQ-EXIG-FRACAPIS\\_Criterios.pdf](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/FormulacionMagistral/docs/CTIFM149-00-13-CONS-REQ-EXIG-FRACAPIS_Criterios.pdf)

[http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/FormulacionMagistral/docs/CTI\\_150-01-13-CONS-REQ-FRAC-APISPARA-FM.pdf](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/FormulacionMagistral/docs/CTI_150-01-13-CONS-REQ-FRAC-APISPARA-FM.pdf)

#### Legislación referenciada:

1. Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación.
2. Real decreto 2259/1994, de 25 de noviembre, por el que se regula los almacenes farmacéuticos y la distribución al por mayor de medicamentos de uso humano y productos farmacéuticos (BOE de 14 de enero de 1995).
3. 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.
4. Directiva 2001/83/ce del parlamento europeo y del consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.
5. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
6. Ley 10/2013, de 24 de julio, por la que se incorporan al ordenamiento jurídico español las Directivas 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, sobre farmacovigilancia, y 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, sobre prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, y se modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
7. Real Decreto 782/2013, de 11 de octubre, sobre distribución de medicamentos de uso humano.
8. Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. 4ª Ed. 2011. Parte II. Requisitos básicos para sustancias activas usadas como materiales de partida.

## REGISTRO PÚBLICO UNIFICADO DE EMPRESAS DE SUSTANCIAS ACTIVAS (RUESA).

(Volumen 4. Nº 2 MAYO – AGOSTO 2014)

Todos los agentes intermedios, comercializadores, distribuidores, reenvasadores, reetiquetadores de principios activos (APIs) deben cumplir las normas de correcta fabricación (NCF) y buenas prácticas de distribución y disponer de la trazabilidad completa de las sustancias activas e intermedios que distribuyan. Los fabricantes de principios activos deben estar en posesión de un certificado de cumplimiento de la parte II de las NCF verificado mediante la inspección correspondiente. La AEMPS mantendrá un registro de fabricantes, importadores o distribuidores de APIs que incluirá todos los datos que se fijen de forma reglamentaria (ver boletín de farmacotecnia Enero-Abril 2014 sobre “Requisitos exigibles a los principios activos destinados a formulación magistral, legislación y control de calidad”).

En Julio de 2014 la AEMPS publicó el registro de empresas, fabricantes, importadores o distribuidores de principios activos en España. En este registro se identifican más de 150 empresas de principios activos de uso farmacéutico así como actividades y procesos desarrollados. Se encuentra disponible bajo la denominación de “Registro público unificado de empresas de sustancias activas” (RUESA) y se mantiene permanentemente actualizado en [www.aemps.gov.es](http://www.aemps.gov.es).

El registro permite localizar información de una determinada empresa o de un principio activo. En este último caso para un determinado principio activo se muestran todas las empresas que lo fabrican, importan o distribuyen; lo cual puede ser de utilidad tanto a los laboratorios fabricantes de medicamentos, como a las oficinas de farmacia y servicios de farmacia que elaboran fórmulas magistrales o preparados oficinales.

A continuación se exponen algunos aspectos relacionados con los excipientes utilizados en las preparaciones orales líquidas, así como la asignación de períodos de validez en estas formulaciones.

### VEHÍCULOS EN FORMULACIONES ORALES LÍQUIDAS PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS

(Volumen 4. Nº 3 SEPTIEMBRE – DICIEMBRE 2014)

Si nos centramos en la población pediátrica, objeto de esta revisión, las fórmulas orales líquidas son las que mejor se adaptan a las características de estos pacientes, facilitan la administración y permiten una mayor flexibilidad en la dosificación para adaptar la posología por peso y edad del paciente. Como contrapartida y desde el punto de vista galénico, las formulaciones orales líquidas presentan varios inconvenientes: una menor estabilidad y caducidad que las formas orales sólidas, problemas de compatibilidad físicoquímica, estabilidad, contaminación microbiana y en muchos casos, un sabor desagradable. Todo ello lleva implícito la utilización de vehículos compatibles que faciliten la administración del fármaco y la adición de excipientes que mejoren las características organolépticas, la conservación y la estabilidad de la fórmula. La elaboración de una fórmula magistral líquida requiere la utilización de sustancias auxiliares o excipientes, que contribuyan a que el principio activo se formule de forma estable, eficaz y segura.

La Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (Ley 29/2006) define el excipiente como “aquella materia que, incluida en las formas galénicas, se añade a los principios activos o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades físicoquímicas del medicamento y su biodisponibilidad”.

El desarrollo de una nueva formulación supone una correcta selección y utilización de los excipientes;. Además, **desde el punto de vista de la seguridad, las formulaciones deben ser lo más simples posibles, reduciendo al máximo el número de excipientes utilizados para evitar problemas de incompatibilidad no solo con el principio activo sino también entre los excipientes.**

En una fórmula oral líquida el excipiente mayoritario y que juega un papel primordial es el vehículo ya que posibilita la adaptación posológica de medicamentos a la población pediátrica y a pacientes con problemas de deglución.

#### 1. TIPOS DE VEHÍCULOS

**1.1. AGUA.** La calidad mínima del agua utilizada como vehículo para formas farmacéuticas orales es el agua purificada.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003394.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003394.pdf)

**1.2. JARABES.** Los jarabes son vehículos ampliamente utilizados apropiados para principios activos hidrosolubles.

Un jarabe es una preparación acuosa de uso oral caracterizada por un sabor dulce y consistencia viscosa. Puede contener sacarosa a una concentración de al menos 45% p/p. Su sabor dulce se puede obtener también utilizando otros polioles o agentes edulcorantes. Los jarabes contienen normalmente otros agentes aromatizantes o saporíferos.

Los componentes de un jarabe son:

- Agua purificada

- Azúcar (sacarosa) o sustitutos del azúcar (edulcorantes artificiales). Tradicionalmente los jarabes contienen sacarosa (en un rango del 60-80%). Debido al dulzor inherente y la viscosidad moderada no es necesario añadir otros edulcorantes y viscosizantes. Además, la alta concentración de sacarosa y la poca disponibilidad del agua (baja actividad del agua) le confiere propiedades conservantes. Hay que tener en cuenta que, **en el caso de diluir el jarabe debemos considerar añadir conservantes**. En algunas formulaciones se sustituye la sacarosa por bases sin azúcar. Uno de los más utilizados es el sorbitol, aunque podemos encontrar formulaciones más complejas de vehículos sin azúcar.
- Conservantes. Como se ha comentado anteriormente, los jarabes que contienen altas concentraciones de sacarosa no precisan conservantes. En cambio, **en los jarabes sin azúcar sí que es necesario añadir un conservante**; los más utilizados son la asociación de parahidroxibenzoatos (metilhidroxibenzoato y propilhidroxibenzoato en un ratio 9:1) a concentración 0,1-0,2%, el ácido benzoico (0,1-0,2%) o el benzoato sódico (0,1-0,2%). Hay que tener en cuenta que **al añadir conservantes puede variar el pH inicial del jarabe**. Los jarabes elaborados de diferentes proveedores pueden tener distintos pH en función de los conservantes utilizados (p.e. la utilización de sales sódicas de parabenos puede aumentar mucho el pH); por tanto, es recomendable consultar los certificados de análisis correspondientes antes de su uso.

En función de las características del principio activo (polaridad, pH) podemos elegir entre los siguientes vehículos descritos en el Formulario Nacional y diversas farmacoformas:

Tabla 8. -Relación de jarabes y sus respectivas composiciones descritos como vehículos en el Formulario Nacional y farmacoformas varias.

VEHÍCULO	pH	ETANOL	COMPOSICIÓN
Jarabe simple Formulario Nacional	*	0	Sacarosa 640 g, agua purificada 360 g
Jarabe BP	*	0	Sacarosa 667 g, agua purificada csp. 1000 g
Jarabe simple NF	6,5 - 7	0	Sacarosa 850 g, agua purificada csp. 1000 ml
Jarabe de cereza USP	3,4 - 4	1 - 2%	Zumo de cereza 475 ml, sacarosa 800 g, etanol 20 ml, agua purificada csp. 1000ml
Jarabe de ácido cítrico USP	2,5	< 1%	Ácido cítrico 1 g disuelto en 1 ml de agua purificada, 1 ml de esencia de limón, jarabe csp. 100 ml. En caso de diluir este jarabe considerar añadir conservantes que sean estables a pH ácido.
Vehículo para soluciones orales NF	4 - 5	0	Sacarosa 850 g, glicerina 5 g, sorbitol 5 g, fosfato sódico dibásico 120 mg, ácido cítrico 200 mg, sorbato potásico 100 mg, metilparaben 100 mg, agua purificada csp. 100 ml
Vehículo para suspensiones orales NF	4 - 5	0	Celulosa microcristalina 800 mg, goma xantan 200mg, carragenanos 150 mg, carboximetilcelulosa sódica 25 mg, ácido cítrico 250 mg, sodio fosfato bibásico 120 mg, metilparaben 100 mg, agua purificada csp. 100 ml
Vehículo para suspensión estructurada USP	*	0	Sorbato potásico 0,15 g, goma xantan 0,15 g, ácido cítrico anhidro 0,15 g, sacarosa 20 g, agua purificada csp. 100 ml

VEHÍCULO	pH	ETANOL	COMPOSICIÓN
Solución de sorbitol USP	*	0	Contenido mínimo de 65 g D-sorbitol en 100 g de solución
Vehículo para soluciones orales, sin azúcar NF	4 - 5	0	Goma xantan 50 mg, glicerina 10 ml, sorbitol 25 ml, sacarina sódica 100 mg, ácido cítrico monohidrato 1,5 g, citrato sódico 2 g, metilparaben 100 mg, potasio sorbato 100 mg, agua purificada csp. 100 ml
Vehículo para suspensión estructurada sin azúcar USP	*	0	Goma xantan 0,2 g, sacarina sódica 0,2 g, sorbato potásico 0,15 g, ácido cítrico 0,1 g, sorbitol 2 g, manitol 2 g, glicerina 2 ml, agua purificada csp. 100 ml

\* Sin especificar el valor de pH en la fuente referenciada

### 1.3. POLIALCOHOLES

El **sorbitol** se emplea en solución al 70% como vehículo de líquidos orales. Sustituye a la sacarosa en pacientes diabéticos. Hay que tener precaución cuando se utilice en cantidades elevadas porque puede producir diarrea osmótica. Está contraindicado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (se metaboliza a fructosa). En adultos se ha establecido una ingesta máxima de 20 g al día.

### 1.4. DERIVADOS DE LA CELULOSA

Se emplean en el caso de principios activos insolubles en agua, inestables en disolución o de sabor desagradable; actúan como agentes suspensores y viscosizantes. Se hinchan en contacto con el agua dando lugar a soluciones coloidales de consistencia viscosa.

En la siguiente tabla se indica el pH de una solución al 1% (utilizada con mayor frecuencia como viscosizante) y el rango de pH a los que son estables las soluciones coloidales obtenidas. En función del pH de máxima estabilidad del principio activo se puede elegir entre los siguientes:

Tabla 9.- Valores de pH de las disoluciones de derivados de celulosa y pH compatibles

Derivados de la celulosa	pH solución 1%	Rango de pH que soporta la solución
Metilcelulosa	5,5-8	2-12
Carboximetil-celulosa	6 – 8	4-10
Hidroxipropil-celulosa	5 – 8,5	2-11
Hidroxipropilmetil-celulosa	5,5 – 8	3-11

### 1.5. VEHÍCULOS “LISTOS PARA USAR”

En la última década han surgido varios vehículos elaborados, que ofrecen la ventaja de ser formulaciones bien testadas, con caducidad generalmente superior, y que están elaboradas bajo estricto control de calidad. Combinan varios excipientes con propiedades fundamentalmente suspensoras y edulcorantes, y para ser usados solo requieren la dispersión de los principios activos farmacéuticos.

Todos estos vehículos contienen conservantes, lo cual es beneficioso desde el punto de vista de estabilidad microbiológica, pero podría limitar su uso en ciertas poblaciones como los neonatos.

Muchos preparados están diseñados para aportar un pH en el rango ácido, lo que permite garantizar la estabilidad de la mayoría de principios activos. Además suele haber estudios de estabilidad publicados con los mismos, lo que nos ayuda a establecer la fecha de caducidad de la fórmula.

Como inconvenientes se podría indicar, como se ha comentado, su composición compleja y elevado coste.

Tabla 10. Características de los diferentes vehículos “listos para usar” de uso farmacéutico más habituales

	ORA PLUS®	ORA SWEET®	ORA SWEET SF®	ORA BLEND®	ORA BLEND SF®	SYR SPEND SF®	SYR SPEND ALKA®	EXCIP ACOFAR SUSP ORAL	EXCIP ACOFAR JARABE	EXCIP ACOFAR JARABE SIN AZUCAR
<b>Osmolaridad (mOsm/kg)</b>	230	3.240	2.150	2.107	1.073	<50	-			
<b>pH</b>	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	>7	4,6	5-5,5	4,5-5
<b>Sabor</b>	neutro	cereza	cereza	cereza	cereza	cereza	neutro	-	-	-
<b>Acido benzoico</b>	NO	NO	NO	NO	NO	<0,1%	<0,1%	NO	NO	NO
<b>Etanol</b>	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
<b>Parabenos</b>	<0,1%	<1%	<1%	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI
<b>Sorbitol</b>	NO	5%	10%	SI	SI	NO	NO	NO	SI	SI
<b>Sacarosa</b>	NO	70%	Sacarina <0,1%	SI	Sacarina	NO	NO	NO	SI	NO
<b>Colorantes</b>	NO							NO	SI	SI
<b>Glicerina</b>	NO	6%	9%			NO	NO	NO	SI	SI
<b>Edulcorantes</b>	NO	Sacarosa	Sacarina sódica		Sacarina sódica	Sucralosa	Sucralosa	NO	Sacarosa	Sacarina sódica

**Ora Plus®:** Vehículo suspensor que se debe utilizar en dilución 1:1 con Ora Sweet o Ora Sweet SF. También mantiene sus propiedades diluyéndose hasta un 50% con agua o jarabe. Contiene agua purificada (97%), celulosa microcristalina (<1%), carboximetilcelulosa sódica (<1%), goma xantan (<1%), carragenanos (<1%), fosfato sódico (<1%), ácido cítrico (<0,1%), simeticona (<0,1%), sorbato potásico (<0,1%) y metilparaben (<0,1%).

**Ora Sweet®:** vehículo saborizante para preparaciones orales extemporáneas. Debe utilizarse en combinación con Ora plus en relación 1:1. Contiene agua purificada, sacarosa (70%), glicerol (6%), sorbitol (5%), aromatizantes (<1%), fosfato sódico (<1%), ácido cítrico (<1%), sorbato potásico (<1%), metilparaben (<1%).

**Ora Sweet® SF:** vehículo saborizante libre de alcohol y azúcar. Debe utilizarse en combinación con Ora plus en relación 1:1. Contiene agua purificada, glicerol (9%), sorbitol (10%), sacarina sódica (<0,1%), goma xantana, aromatizantes, fosfato sódico, ácido cítrico, sorbato potásico, metilparaben, propilparaben.

**Ora Blend®:** vehículo edulcorante y suspensor por una combinación sinérgica de agentes Suspensores con una elevada actividad coloidal. Contiene agua purificada, sacarosa, glicerina, sorbitol, edulcorantes, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, goma xantan, carragenanos, ácido cítrico, fosfato sódico, simeticona, sorbato potásico, metilparaben.

**Ora Blend SF®:** vehículo edulcorante y suspensor por una combinación sinérgica de agentes suspensores con una elevada actividad coloidal, y libre de azúcar. Contiene agua purificada, glicerina, sorbitol, edulcorantes, sacarina sódica, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, goma cantan, carragenanos, ácido cítrico, fosfato sódico, simeticona, sorbato potásico, metilparaben.

**SyrSpend SF®:** agua, almidón modificado, sucralosa, simeticona, carbonato cálcico, ácido cítrico, citrato de sodio, ácido málico, ácido benzoico (<0,1%)

**SyrSpend alka®:** polvos previamente medidos a reconstituir en un envase dispensador graduado homologado. Los principios activos empleados pueden añadirse directamente en el envase. Sin conservantes, Formulación alcalina (pH > 7,0) para principios activos sensibles en medio ácido, como omeprazol. Sin aromatizar.

**Excipiente Acofar suspensión oral:** vehículo para preparar suspensiones. Contiene agua purificada, sodio fosfato monobásico, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, goma xantan, carragenanos, sulfato cálcico, fosfato trisodico, ácido cítrico, dimeticona, metilparaben, sorbato potásico, tristearato de sorbtano, peg-40 estearato, sílice.

**Excipiente Acofar jarabe:** vehículo para preparar jarabes y/o suspensiones. En el caso de tener que preparar una suspensión, hay que mezclar un 50% de este excipiente con un 50% del excipiente Acofar suspensión oral. Contiene Sacarosa, agua, glicerina, sorbitol, aroma, ácido cítrico, metilparaben, sorbato potásico, fosfato sódico, colorante.

**Excipiente Acofar jarabe sin azúcar:** vehículo para preparar jarabes y/o suspensiones. En el caso de tener que preparar una suspensión, hay que mezclar un 50% de este excipiente con un 50% del excipiente Acofar suspensión oral. Contiene agua, sorbitol, glicerina, aroma, goma xantan, sacarina sódica, ácido cítrico, sorbato potásico, metilparaben, citrato sódico, propilparaben, colorante.

NOTA: en el momento de la edición de este boletín, se han incorporado al mercado otros excipientes que no constaban en el artículo original, como el excipiente para soluciones y el preparado para suspensiones de Guinama (<https://www.guinama.com>)

## 2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL VEHÍCULO

Para elegir correctamente el vehículo adecuado hay que tener en cuenta:

### 2.1. Polaridad

**Debe ser lo más parecida a la del soluto.** Para sustancias hidrófilas se puede utilizar como vehículo agua disolventes no acuosos pero que sean hidrosolubles o hidromiscibles, y para las sustancias hidrófobas vehículos no polares.

## 2.2. pH

El vehículo debe proporcionar un pH adecuado para garantizar la solubilidad y/o estabilidad del principio activo, pero sin perder de vista la tolerancia fisiológica del preparado.

El pH de una solución es un factor crítico a tener en cuenta para todos aquellos medicamentos que se encuentren en formas líquidas acuosas. El efecto que el pH puede ejercer sobre la solubilidad puede condicionar de manera decisiva la estabilidad de los medicamentos a administrar.

**Cada principio activo en solución tiene un rango de pH en el que presenta su máxima estabilidad** y fuera de ese rango puede perder actividad, debido a transformaciones físicas o químicas. La combinación con vehículos, excipientes y con otros medicamentos que posean un pH diferente, principalmente cuando los valores son extremos, puede desencadenar efectos no deseados y comprometer la estabilidad de la fórmula (ej: la furosemida es estable por encima de pH > de 8 y el propranolol tiene un pH de máxima estabilidad próximo a 3).

## 2.3. Características físico-químicas del principio activo

**Evitar vehículos acuosos cuando se formulen principios activos susceptibles de hidrólisis.** Aunque es una situación bastante excepcional, se puede utilizar el vehículo líquido oral anhidro USP, que se elabora con sacarina 100 mg, BHT (butilhidroxitoluol) 100 mg, aceite de almendras cantidad suficiente para 100 ml, y en caso necesario se puede añadir una esencia miscible en aceite. Un ejemplo sería la formulación del ácido acetilsalicílico oral 16 mg/mL para desensibilizaciones a la aspirina en adultos y como antiagregante en niños.

### 3. PRECAUCIONES

Los vehículos, al igual que el resto de los excipientes, a pesar de ser sustancias farmacológicamente inactivas, pueden producir efectos adversos importantes en determinados grupos de pacientes, entre los que debemos destacar:

**Pacientes neonatos** (del nacimiento hasta el mes de edad): Es especialmente importante elaborar fórmulas lo más sencillas posible, con el mínimo contenido en excipientes. Se deben evitar las soluciones hipertónicas, como jarabes concentrados o sorbitol al 70%, que podrían aumentar el riesgo de enterocolitis necrotizante. Un vehículo líquido apropiado para este grupo de pacientes puede ser el gel de metilcelulosa 1% sin conservantes.

**Diabéticos:** No utilizar sacarosa, utilizar vehículos con sorbitol, y vehículos preparados con derivados de la celulosa como la metilcelulosa o la carboximetilcelulosa sódica.

**Pacientes con dieta cetogénica:** No utilizar carbohidratos, utilizar vehículos preparados con derivados de la celulosa como la metilcelulosa o carboximetilcelulosasódica.

### 4. RECOMENDACIONES EN CASO DE NO DISPONER DE BIBLIOGRAFIA

Cuando nos encontramos ante la necesidad de formular un principio activo para el cual no existe una fórmula magistral en la bibliografía de referencia, debemos valorar previamente las características físico-químicas del medicamento y la compatibilidad con los posibles vehículos y excipientes que nos asegure la estabilidad del principio activo y de la fórmula, teniendo en cuenta las características del paciente (edad, alergias e intolerancias).

A modo resumen, creemos que es imprescindible tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

- El vehículo de elección para formulaciones orales líquidas en pacientes pediátricos es el agua purificada.
- En el caso de principios activos hidrosolubles, se puede preparar soluciones acuosas o jarabes.
- En el caso de principios activos poco solubles, se puede preparar una suspensión con agentes suspensores o una mezcla 1:1 del viscosizante con jarabe. Hay que comprobar que la suspensión es homogénea y se

redispersa con facilidad.

- El pH de una solución es uno de los factores más importantes que influyen en la estabilidad de la fórmula. Este debe ser compatible con el rango de pH de máxima estabilidad del principio activo (si se conoce) y de los excipientes que lo acompañan. El pH de la formulación debe mantenerse estable durante todo el periodo de validez y conservación establecido.
- Comprobar las características organolépticas, incluido el sabor. En caso que la formula tenga muy mal sabor, puede existir la alternativa de enmascararlo en el momento de la administración recomendando al paciente que tome batidos, zumos, etc.

El capítulo 795 de la USP y la recientemente publicada Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria , establecen un plazo de validez máximo de 14 días a una Tª de conservación entre 2 y 8°C para las formulaciones líquidas acuosas para las que no se disponen de estudios de estabilidad publicados.

#### Bibliografía:

1. Aspectos prácticos de la farmacotecnia en un Servicio de Farmacia. Situación actual. Coordinadora: Guadalupe Piñeiro Corrales. 1ª Edición, 2011.
2. Formulario Nacional. Ministerio de Sanidad y Consumo 2003.
3. Farmacotecnia. Boletín informativo. Volumen 3. Nº 1 ENERO – ABRIL 2013. Grupo de trabajo de Farmacotecnia SEFH.
4. Allen Loyd V Jr. Aspirin 80 mg/5 ml oral liquid, anhydrous. International Journal of Pharmaceutical Compounding 2007; 11:154.
5. Oral Vehicle Database. Disponible en: <http://compoundingtoday.com/OralVehicle/>
6. Formulation in Pharmacy Practice. David J. Woods. 1ª Ed. 1993. HealthCare Otago.
7. A Practical Guide to Contemporary Pharmacy Practice. Judith E. Thompson, Lawrence W. Davidow. 3ª Ed. Wolters Kluwer.
8. 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).
9. Farmacia Pediátrica Hospitalaria. Ed Elsevier Doyma, 2011.

## EXCIPIENTES EN FORMULACIONES LIQUIDAS Y ORALES (Volúmen 5 nº2, MAYO-AGOSTO 2015)

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 (1)(2)(3).**

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.

a) 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 (4)(5).

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 pueden eliminarlos de manera adecuada debido a la inmadurez de su metabolismo.
- Se recomienda evitar los parabenos, especialmente propilparaben por su actividad estrogénica y toxicidad reproductiva (6).
- No utilizar excipientes innecesarios como colorantes, saborizantes y edulcorantes.

b) 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, ya que se han asociado a hipersensibilidad y otras reacciones adversas como déficit de atención e hiperactividad (7).

c) 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.
- 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 Tabla 11 se recogen los excipientes considerados más relevantes por los efectos adversos que pueden producir en pacientes pediátricos y en pacientes con intolerancias (8). 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.

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.

Tabla 11.- Relación de excipientes que presentan contraindicaciones en algunos grupos de pacientes.

EXCIPIENTES	RECOMENDACIONES	INGESTA DIARIA ADMITIDA*	EFFECTOS 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 en 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
Lactosa ** (diluyente)	Vigilar en pacientes con intolerancia a la lactosa ***  Contraindicado en galactosemia (puede producir fallo hepático, cataratas y retraso mental)		-Síntomas de intolerancia a la lactosa: distensión y dolor abdominal, diarrea, deshidratación, acidosis metabólica
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 ** (antioxidants)	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.

## 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.

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

(Volumen 5. Nº 1 ENERO-FEBRERO 2015)

Uno de los aspectos más problemáticos en la elaboración de fórmulas magistrales es el establecimiento de la fecha de caducidad o período de validez. Puesto que las fórmulas magistrales son preparaciones extemporáneas que están diseñadas para adaptarse a las necesidades de un paciente concreto, su variabilidad en cuanto a la concentración de principio activo y la composición de excipientes, supone una dificultad añadida a la hora de asignar el período de validez para cada producto elaborado.

Por este mismo motivo, los estudios de estabilidad publicados en la literatura científica no son muy numerosos y asumir el período de validez del estudio, conlleva la reproducción exacta de la fórmula en cuanto a concentración, vehículos y excipientes, condiciones de conservación y envasado. Hay que tener en cuenta que si alteramos cualquiera de estas variables no podemos garantizar que la estabilidad sea la misma que la validada en el estudio original. Por otro lado, se da con frecuencia la necesidad de cubrir un vacío terapéutico o la adecuación de dosis y cambio de forma farmacéutica, como última alternativa para tratar a determinados grupos de población como los pacientes pediátricos.

En estos casos, y cuando no podamos reproducir formulaciones con estudios de estabilidad bien documentados, deberemos establecer períodos de validez teóricos de forma estandarizada, teniendo en cuenta el nivel de riesgo de la preparación.

La Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria (GBPP), publicada en 2014 por el MSSSI, tomando como base los capítulos 795 y 797 de la USP, establece los períodos de validez teóricos máximos que se pueden asignar a las preparaciones elaboradas en los servicios de farmacia

hospitalaria, en ausencia de datos publicados de estabilidad. Es importante aclarar que para las formas farmacéuticas no estériles el plazo de validez teórico establecido se asigna en ausencia de datos de estabilidad físico-química, mientras que para las formas farmacéuticas estériles el plazo de validez teórico asignado se refiere a la estabilidad microbiológica, asumiendo que la estabilidad físico-química está documentada. Centrándonos en las formas farmacéuticas no estériles, los plazos de validez recomendados por la GBPP en ausencia de estudios de estabilidad son los siguientes (Tabla 12):

Tabla 12.- Plazo de validez y fecha máxima de utilización de preparaciones no estériles según Anexo 3 Matriz de riesgos para preparaciones no estériles y Anexo 4, sección 3: plazo de validez y fecha de máxima utilización de la GBPP.

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

**Antes de realizar una nueva preparación, el servicio de farmacia debe llevar a cabo una evaluación de los riesgos asociados.** Esta evaluación debe constar en la guía de elaboración o protocolo normalizado de trabajo de la preparación. En el anexo 3 de la GBPP se incluye un modelo de decisión (matriz) para preparaciones no estériles que permite determinar el nivel de riesgo de la preparación. Se establecen 3 niveles de riesgo: alto, medio y bajo.

El farmacéutico responsable de la elaboración debe **asegurar la calidad del producto final durante todo el periodo de validez que pretende asignar**, en un acondicionamiento determinado y cumpliendo las indicaciones de conservación. Para ello, debe llevar a cabo la **validación galénica** correspondiente según forma farmacéutica, realizando una serie de estudios que se describen en el anexo 4 sobre “Recomendaciones específicas para preparaciones no estériles”. Por ejemplo:

- En las soluciones, tras su preparación, se deben asegurar la ausencia de partículas, limpidez y ausencia de precipitados durante el periodo de validez asignado. Si se utilizan medicamentos inyectables para la preparación de soluciones o suspensiones, el farmacéutico debe asegurar siempre la adecuación a la nueva vía de administración (pH, osmolaridad) y la ausencia de sustancias o excipientes que puedan ser peligrosos para el paciente (especialmente en pacientes pediátricos).
- En las suspensiones preparadas a partir de medicamentos sólidos, puesto que son sistemas inestables, debe validarse siempre su estabilidad galénica para asegurar la redispersabilidad, homogeneidad de la preparación tras la agitación, ausencia de agregados y/o precipitados durante el periodo de validez.

Otros ensayos que se pueden realizar durante la validación galénica se describen, según el tipo de preparación, en la Farmacopea Europea.

La asignación de plazos de validez superiores a los establecidos en la GBPP deberá justificarse con el estudio de estabilidad correspondiente.

En el caso de preparaciones de alto riesgo de contaminación, según la clasificación de la matriz, solo se podrán asignar periodos de validez superiores si la preparación se ha realizado en zonas de ambiente controlado.

Entre las preparaciones no estériles, las formas orales líquidas son las que suelen presentar más dudas para asignar un período de validez teórico y de seguridad. Ello es debido en gran parte al grupo de población al cual están destinados, siendo en su gran mayoría pacientes pediátricos de muy corta edad, como neonatos y lactantes.

Las soluciones o suspensiones acuosas son más inestables, desde el punto de vista físico-químico, que las formas sólidas y mucho más vulnerables a la contaminación microbiológica. Además, la mayor parte de los estudios de estabilidad, por ser formas farmacéuticas no estériles, no incluyen estudios de estabilidad microbiológica. La inclusión de conservantes puede alterar la estabilidad físico-química, mientras que la elaboración de fórmulas sin conservantes puede acortar el período de validez por riesgo de contaminación. Además, hay que tener en cuenta que se trata de preparados multidosis.

El grupo de Farmacotecnia de la SEFH ha considerado conveniente consensuar unos períodos de validez más específicos, teniendo como objetivos la unificación de criterios y la seguridad del paciente. Para ello se han valorado los siguientes aspectos: vulnerabilidad de la preparación desde el punto de vista microbiológico y la presencia o ausencia de conservantes (Tabla 13):

Tabla 13.- Recomendaciones / consenso Grupo Farmacotecnia de la SEFH sobre plazo de validez / fecha máxima de utilización de preparaciones orales líquidas con principios activos de conservación tanto a temperatura ambiente como a 2-8°C.

<b>Sin estudios de estabilidad físico-química</b>	a) Máximo 14 días a Tª 2-8°C envase cerrado. Una vez abierto el envase 8 días Tª 2- 8°C (sin conservantes) o 14 días a Tª 2-8°C (con conservantes).
<b>Con estudios de estabilidad físico-química ≥ 30 días y sin conservantes</b>	b)Máximo 30 días Tª 2-8°C envase cerrado. Una vez abierto 14 días. Tª 2- 8°C. c)En ambiente controlado: 30 días Tª ambiente o a Tª 2-8°C en envase cerrado. Una vez abierto 8 días Tª ambiente o 14 días a Tª 2- 8°C.
<b>Con estudios de estabilidad físico-química &gt;30 días, con conservantes y sin estudios de estabilidad microbiológica</b>	d) La misma caducidad que la fisicoquímica hasta un máximo de 90 días en envase cerrado a Tª 2-8°C, tras apertura hasta un máximo de 30 días a Tª 2-8°C. e) En ambiente controlado: La misma caducidad que la físico-química hasta un máximo de 90 días a Tª ambiente o a Tª 2-8°C en envase cerrado, tras apertura 30 días a Tª ambiente o a Tª 2-8°C.
<b>Para fórmulas individualizadas no es necesario realizar control microbiológico ajustándose a los cinco postulados iniciales a) b) c) d) e)</b>	
<b>Para la elaboración de lotes (cantidades para más de 25 pacientes ) apartados b) c) d) y e)</b>	f) Cuando validemos el método de preparación de una nueva fórmula, incorporar ensayo de carga microbiana para formas orales de la Farmacopea. Criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;10<sup>2</sup> UFC/mL de bacterias aerobias,</li> <li>• &lt;10<sup>1</sup> UFC/mL de hongos, ausencia de E.coli (en 1 mL)</li> </ul>

No se recomienda elaborar ningún lote para el apartado a)

Existen algunos principios activos para los cuales no se recomienda su almacenamiento y conservación a temperaturas de refrigeración, para estos casos se han establecido los siguientes períodos de validez (Tabla 14):

Tabla 14.- Recomendaciones / consenso Grupo Farmacotecnia de la SEFH sobre plazo de validez / fecha máxima de utilización de preparaciones orales líquidas con principios activos de conservación exclusiva a temperatura ambiente (no > 25°C).

<b>Con estudios de estabilidad físico-química ≥ 30 días y sin conservantes</b>	g) Máximo 14 días envase cerrado. Una vez abierto 8 días. h) En ambiente controlado: 30 días en envase cerrado. Una vez abierto 8 días.
<b>Con estudios de estabilidad físico-química &gt;30 días, con conservantes y sin estudios de estabilidad microbiológica.</b>	i) Máximo 30 días envase abierto o cerrado j) En ambiente controlado: máximo 90 días en envase cerrado, abierto máximo 30 días.
<b>Para fórmulas individualizadas no es necesario realizar control microbiológico ajustándose a los cuatro postulados iniciales g) h) i) y j)</b>	
<b>Para la elaboración de lotes (cantidades para más de 25 pacientes ) con estudios de estabilidad físico-química &gt;30 días, con conservantes y sin estudios de estabilidad microbiológica</b>	k) Cuando validemos el método de preparación de una nueva fórmula, incorporar ensayo de carga microbiana para formas orales de la Farmacopea. Criterios: < 10 <sup>2</sup> UFC/mL de bacterias aerobias, < 10 <sup>1</sup> UFC/mL de hongos, a usencia de E.coli (en 1 mL)

En cuanto al envasado y acondicionamiento de las preparaciones orales líquidas, con objeto de reducir al máximo las posibles puertas de entrada a la contaminación microbiana, sería conveniente seguir una serie de recomendaciones:

- Realizar el último lavado del utillaje y los envases con agua purificada.
- La vestimenta debe incluir calzas, bata de material libre de partículas, gorro y mascarilla. Se debe asegurar una adecuada higiene de manos, uso de soluciones hidroalcohólicas y utilización guantes sin polvo para la preparación.
- Por ser preparados multidosis, los envases no deberían permanecer abiertos más de 8- 14 días sin conservantes y 30 días con conservantes, por lo que sería aconsejable repartir la cantidad total elaborada en varios envases ajustándose a esta recomendación.
- Seleccionar envases con obturador para jeringas orales como primera elección.
- En caso de urgencia, se recomienda entregar de forma temporal las preparaciones en unidades monodosis que contengan la dosis individualizada para el paciente; por ejemplo, en jeringas precargadas orales o para sonda o en otros contenedores monodosis para líquidos.
- En la información al paciente, incluir normas de higiene para la correcta manipulación del envase y los períodos de validez una vez abierto.

**Bibliografía :**

Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2014. <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>

Es necesario garantizar la calidad de las preparaciones realizadas en el servicio de Farmacia, a través de un adecuado programa de garantía de calidad, que incluya controles de calidad adecuados a las distintas formas farmacéuticas y a los equipos implicados en su elaboración. Igualmente, es muy importante realizar las correspondientes validaciones galénicas antes de estandarizar una nueva formulación. En el Boletín se han publicado diversos artículos con el objetivo de clarificar algunos aspectos relacionados con este tema.

### CONTROL DE CALIDAD DE CÁPSULAS (Volúmen 6 Nº 1 ENERO-ABRIL 2016)

En los últimos años se ha dado un gran impulso a la garantía de calidad de los preparados farmacéuticos en los servicios de farmacia de los hospitales basado en normativas y recomendaciones tanto nacionales como internacionales.

A la hora de realizar controles de calidad, como parte importante de la garantía de calidad de los preparados que elaboramos, nos encontramos con frecuencia con limitaciones metodológicas debido a que la normativa a seguir (monografías de la farmacopea) es en muchos casos difícilmente aplicable a los pequeños lotes preparados en un servicio de farmacia hospitalaria.

Afortunadamente, desde la publicación de la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria (GBPP) (1) y de otros estándares de reconocido prestigio, como los capítulos de la USP, disponemos de modalidades simplificadas para realizar algunos de los ensayos más frecuentes.

Según la Real Farmacopea Española (RFE) (2), las cápsulas son preparaciones sólidas con cubiertas duras o blandas y con formas y capacidades variables, que contienen generalmente una única dosis de principio o principios activos, destinadas a la administración oral.

Los ensayos aplicables a las cápsulas, según la RFE (2), son los siguientes:

1.- **Uniformidad de las preparaciones unidosis.** Las cápsulas satisfacen el ensayo de uniformidad de las preparaciones unidosis (2.9.40) o, cuando esté justificado y autorizado, los ensayos de uniformidad de contenido o uniformidad de masa que se indican a continuación.

1a.- Uniformidad de contenido (2.9.6)

1b.- Uniformidad de masa (2.9.5).

2.- **Disolución.** Puede efectuarse un ensayo adecuado para demostrar que la liberación del principio o principios activos es satisfactoria, por ejemplo, uno de los descritos es el “ensayo de disolución para formas farmacéuticas sólidas” (2.9.3). Si se prescribe un ensayo de disolución, puede no ser necesario un ensayo de disgregación (2.9.1). Dichos ensayos requieren aparataje específico por lo que no suele ser habitual fuera del entorno de la fabricación de medicamentos para un ensayo clínico y son habitualmente subcontratados.

Los ensayos de uniformidad deben realizarse según describe el capítulo 2.9.40 y solo cuando esté justificado y autorizado mediante los descritos en los capítulos 2.9.5 ó 2.9.6. Sin embargo, al requerirse una cuantificación de los principios activos (API) el 2.9.40 no suele ser viable en la práctica diaria por lo que habitualmente realizamos el ensayo de uniformidad de masa (2.9.5). Este ensayo determina la uniformidad de masa en relación con el peso medio de 20 cápsulas tomadas al azar. Sin embargo, en ausencia de un ensayo de contenido no nos garantiza que el contenido medio sea el correcto. Según la farmacopea debe realizarse de la siguiente forma:

Pesar individualmente el contenido de 20 unidades, y determinar la masa media. No más de 2 de las 20 masas individuales pueden desviarse de la masa media en un porcentaje más elevado del 7,5% para pesos de 300 mg o más y del 10% para pesos de menos de 300 mg, y ninguna se puede desviar más del doble respectivamente de ese porcentaje.

Desde la publicación de la GBPP en el año 2014 disponemos de otro estándar para realizar el control de masa:

*Los controles de calidad a realizar para la validación galénica deberán incluir siempre el control de uniformidad de masa del producto final de modo que todas las unidades preparadas se encuentren dentro del margen establecido entre el 90% y 110% del peso medio deseado.*

Este estándar que procede del capítulo USP 795 (3) mejora sustancialmente la validez de los resultados al referirlos al peso medio deseado o peso teórico pero en cambio resulta excesivamente exigente al requerir pesar individualmente todas las unidades, lo que lo convierte de nuevo en impracticable.

En las últimas ediciones de la USP, el capítulo 795 ha eliminado la referencia a este control que ha pasado a un nuevo capítulo

“1163 Quality Assurance in Pharmaceutical compounding” (4) donde se decanta por una aproximación estadística más viable:

- Tarar la balanza con una cápsula vacía
- Pesar exactamente cada cápsula de una muestra representativa del lote (por ejemplo, un mínimo del 5% del total de cápsulas o 10 cápsulas individuales lo que sea menor), y registrar el peso de cada cápsula.
- Calcular el peso teórico del contenido de una cápsula llena
- Comparar el contenido real de cada cápsula en la muestra con el contenido teórico.
- Si el peso del contenido de cualquiera de las cápsulas se desvía más del 10% del teórico:
  1. Revisar la hoja de registro (guía de elaboración) para comprobar que no se ha omitido ningún paso.
  2. Repetir el proceso con una muestra mayor (10% del total de cápsulas o 20 unidades, lo que sea menor).
  3. Si sigue habiendo al menos una cápsula cuyo peso del contenido se desvía más del 10 % del teórico: rechazar el lote

En cuanto a la monografía 2.9.40 su realización es más compleja en cuanto que implica un análisis cuantitativo del contenido. Contempla dos variantes:

1.- Uniformidad de contenido

2.- Variación de masa.

El primero puede aplicarse en cualquier caso mientras que el segundo solo en el caso de cápsulas conteniendo 25 mg o más de sustancia activa que representa al menos el 25% en masa del contenido total de la cápsula.

Con este ensayo lo que se pretende demostrar es que al menos el 90% de las unidades del lote analizado tienen un contenido en principio activo dentro del  $\pm 15\%$  del valor nominal, con un nivel de confianza del 95%.

En la variante 1 deben seleccionarse no menos de 30 unidades y analizar el contenido del principio activo de cada una de ellas individualmente, y posteriormente calcular el valor de aceptación. En la variante 2 la diferencia es que se analiza una sola vez el contenido en principio activo del polvo obtenido de no menos de 30 unidades y luego se estiman los contenidos individuales a partir del peso de polvo contenido en otra muestra de cápsulas del lote (ver ejemplo en tabla 1).

Aparte de estos controles específicos de la forma farmacéutica, las cápsulas deben cumplir con lo especificado en las monografías de contaminación de productos no estériles, aunque es obviamente menos crítico que en las formas líquidas y queda fuera del alcance de esta breve revisión.

**Tabla 1. Ejemplo variación de masa con cápsulas de ácido ascórbico 200 mg**

**1ª Fase: análisis cuantitativo del polvo**

A = contenido de ácido ascórbico expresado en% del nominal (200 mg). Vaciar un mínimo de 30 cápsulas y analizar el polvo. Resultado analítico (A= 102,5329 %)

**2ª Fase: estimar el contenido individual, la media y la desviación estándar de aquel**

Tomamos 10 + 20 cápsulas (para caso de fallo con las 10 primeras) y calculamos el peso de su contenido. Estimamos los valores de  $\bar{X}$  y s (media y desviación estándar de contenidos individuales xi). Se asume una distribución uniforme del principio activo en el polvo

Cápsula llena g	Cápsula vacía g	Contenido de la cápsula (Wi) g	Contenido en ácido ascórbico en % del nominal de cada cápsula $X_i = W_i \times A / W$
0,4954	0,0949	0,4005	105,553195
0,477	0,094	0,383	100,9410079
0,4821	0,0933	0,3888	102,4696185
0,473	0,0937	0,3793	99,96585982
0,4835	0,0928	0,3907	102,9703702
0,4873	0,0947	0,3907	102,9703702
0,4827	0,0954	0,3926	103,471122
0,4738	0,0938	0,3873	102,0742882
0,4905	0,093	0,38	100,1503473
0,4976	0,1007	0,3975	104,7625344
		W = 0,38904 Peso medio del contenido	X = 102,5329 contenido medio de ácido ascórbico en % del nominal.  S = 1,8370 A= 102,5329 %

**3ª Fase: calculamos el valor de aceptación (VA)**

VA =  $|M - \bar{X}| + Ks$  (k= constante de aceptabilidad su valor es 2,4 y 2 para 10 y 30 caps respectivamente)

Cálculo de M (valor de referencia en % en relación al que vamos a evaluar la desviación)

Valor M para T≤101.5% T = contenido diana expresado en % del valor indicado en la etiqueta). Por defecto 100% Solo por cuestiones de estabilidad se acepta un T>101,5%	Condición *	Valor *
	98,5 ≤ X ≤ 101,5%	M=X VA=ks
	<98,5%	M =98,5% VA=X- 98,5  + ks
	>101,5%	M=101,5% VA= X -101,5  + ks

(\*) Se incluye un intervalo del 1,5% alrededor del valor nominal de forma que las desviaciones del contenido medio en relación a aquel solo se tienen en cuenta en la magnitud en que son mayores de este porcentaje. Esto queda reflejado en los cálculos del valor de M.

**4ª Fase: resultados**

Valor diana (T) = 100%  $\bar{X}$  (media)=102,53>101,5% → M (valor de referencia)= 101,5%

Valor de aceptación VA =102,53-101,5%+ 2,4 x 1,8370= 5,44 < 15 → CUMPLE (<15)

Sí VA>15 repetimos el proceso incorporando las otras 20 cáps

Sí VA 30 cáps <15 y ningún contenido individual cae fuera del 75-125% de M → SE ACEPTA

## Bibliografía:

- 1 Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2014.
- 2.- Farmacopea Española 5ª ed, 2015.
- 3 -The United States Pharmacopeial Convention, Inc. . United States Pharmacopeia 27–National Formulary 22. Rockville, MD: US Pharmacopeial Convention, Inc.; 2004.
- 4.-United States Pharmacopeial Convention, Inc. United States Pharmacopeia 38–National Formulary 33. Rockville, MD: US Pharmacopeial Convention, Inc.; 2015: 1317–132

## ALGUNAS REFLEXIONES SOBRE EL FRACCIONAMIENTO DE COMPRIMIDOS

(Volumen 7. Nº 1 ENERO -ABRIL 2017)

El fraccionamiento de comprimidos es un recurso habitual tanto para facilitar el ajuste de la dosis necesaria para un paciente, como para facilitar la administración del medicamento a un paciente con problemas de deglución. Que esta práctica sea habitual no implica que esté exento de riesgos, pues puede ser una fuente de problemas y errores de medicación. Estos problemas estarían relacionados básicamente con tres aspectos:

- 1. El manipulador:** Fuera del ámbito estrictamente hospitalario, varios autores han indicado problemas para conseguir fracciones homogéneas en pacientes con problemas neurológicos, psiquiátricos o articulares (artritis o artrosis). Estos problemas pueden darse con medicamentos “convenientemente” ranurados para su fraccionamiento, incluso en aquellos que son de estrecho margen terapéutico - como la digoxina o la warfarina – y que deberían ser formulados con especial atención por parte de la industria farmacéutica<sup>i</sup>. Además, ha de tenerse en cuenta la información recogida en la ficha técnica sobre el fraccionamiento de comprimidos ranurados, pues en muchos casos el fraccionamiento está indicado para reducir el tamaño del comprimido y facilitar su ingesta pero no garantiza la uniformidad de dosis.
- 2. El medicamento:** Es de sobra conocido que algunas presentaciones de liberación sostenida o con recubrimiento entérico no deben ser fraccionadas. Pero comprimidos convencionales pueden estar formulados de tal forma que sea - en la práctica - imposible lograr fracciones homogéneas ii, iii, iv, repitiéndose el caso en algunos medicamentos de estrecho margen como la tiroxinav. La presencia de ranuras o marcas, el tamaño, la forma, o la fragilidad del comprimido son factores que pueden influir en la dificultad para obtener fracciones homogéneas.
- 3. La técnica de fraccionamiento:** Aunque se han popularizado los “cortapastillas” hay pocos estudios realizados sobre su utilidad o seguridad real. Algunos no han encontrado diferencias - en cuanto a la homogeneidad de las fracciones – cuando se compara su uso con cuchillos de cocina, o el fraccionamiento manual<sup>v</sup>. Otros han encontrado menos desviaciones cuando se usan estos dispositivos, que si se usan cuchillas o el fraccionamiento manual<sup>vi</sup>. En el único trabajo que hemos encontrado que compara varios cortapastillas de diferentes fabricantes, el uso de un cuchillo de cocina, y el fraccionamiento manual, usando un único medicamento y con un único manipulador<sup>vii</sup> llegan a la conclusión que es el procedimiento manual el que obtiene los mejores resultados, y que los cortapastillas más caros no garantizan mejores resultados. Los autores destacan también que estos aparatos no tienen consideración de producto sanitario de ninguna clase y que las autoridades sanitarias deberían tomar medidas para que solo los cortapastillas con suficiente exactitud, precisión, y durabilidad entrasen en el mercado.

Otro problema añadido es la falta de uniformidad de criterios al comprobar si el fraccionamiento se ha realizado correctamente. Mientras que en España, cuando se fracciona por lotes, la GBPP considera que “la división de los comprimidos debe satisfacer el ensayo de uniformidad de masa en las fracciones obtenidas según lo descrito para dicho ensayo en la monografía en vigor de la Farmacopea Europea de comprimidos” (Subdivision of tablets), la USP incluye además un criterio de pérdida de masa entre la suma de las fracciones, y el comprimido entero (un criterio

probablemente más operativo y acorde a las necesidades de la farmacia hospitalaria donde los lotes excesivamente pequeños hacen poco operativo los controles de la Farmacopea Europea). El tema ha sido revisado por varios organismos y sociedades científicas como la ASHP, ISMP, FDA... concluyendo que, si bien el fraccionamiento de comprimidos podría no tener consecuencias clínicas, no es apto para todos los pacientes ni para todos los medicamentos<sup>viii</sup>.

Por tanto deberíamos considerar:

- Revisar la situación de los pacientes a los que se les han prescrito comprimidos fraccionados, - especialmente los de estrecho margen terapéutico - y plantear alternativas en los casos que se sospechen problemas en el proceso.
- Insistir a pacientes y cuidadores en que de tener que fraccionar comprimidos, se realice de uno en uno para que una dosis inferior o excesiva se compense con la siguiente toma. Además, las fracciones sobrantes solo deben reservarse para la siguiente administración, ya que factores como el calor o la humedad pueden modificar las características del producto.
- Realizar controles de homogeneidad de peso en los lotes de comprimidos fraccionados tal y como establece la GBPP, e incluir los controles de pérdida de peso descrito por la USP para detectar marcas comerciales que no cumplen los criterios de calidad al ser fraccionadas.
- Establecer listados de medicamentos no fraccionables utilizados en los centros sanitarios, así como sistemas de alertas si se prescribiesen.
- Disponer de alternativas para las dosis de medicamentos que no puedan fraccionarse, incorporando nuevas presentaciones comerciales, fórmulas magistrales con las dosis adecuadas, o formas líquidas.

En la siguiente figura (Fig.1) se muestra un algoritmo de decisión para el fraccionamiento de comprimidos.

#### Bibliografía:

1. Varker AS, Karlage K, Myrdal PB J Manag Care Pharm. 2009 Apr;15(3):272-4 DOI: 10.18553/jmcp.2009.15.3.253
2. Alonso Herreros JM, Berzongi Torres MP . Análisis de la homogeneidad de peso de las formas sólidas fraccionadas habitualmente en un hospital general. Farm Hosp. 2014;Supl. 1:9-420 <http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/documentos/59-congreso/59-congreso-libro-comunicaciones-2014-1.pdf>
3. Ramos López E, Cobos Muñoz M, Hevia Álvarez E. Anlisis de la variabilidad en el fraccionamiento de comprimidos. <http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/detallecomunicacion.php?id=284> ( Consulta: 12-1-2017)
4. Shah RB, Collier JS, Bryant A, Habib MJ, Khan MA. Tablet Splitting of a Narrow Therapeutic Index Drug: A Case with Levothyroxine Sodium. AAPS PharmSciTech. 2010 Sep;11(3):1359-67. DOI: 10.1208/s12249-010-9515-8
5. Verrue C, Mehuys E, Boussery K, Remon JP, Petrovic M. J Adv Nurs. 2011 Jan;67(1):26-32 DOI:10.1111/j.1365-2648.2010.05477.x
6. Van Riet-Nales DA, Doeve ME, Nicia AE, Teerenstra S, Notenboom K, Hekster YA, van den Bemt BJ. Int J Pharm. 2014 Dec 10;476(1-2):77. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.02.031.
7. Bournham T. Tablet splitting. Annotated bibliography of publications. Medicines Management Overview. National electronic Library for Medicines.March 2013. ([www.medicinesresources.nhs.uk](http://www.medicinesresources.nhs.uk))
8. Bournham T. Tablet splitting. Annotated bibliography of publications. Medicines Management Overview. National electronic Library for Medicines.March 2013. ([www.medicinesresources.nhs.uk](http://www.medicinesresources.nhs.uk))

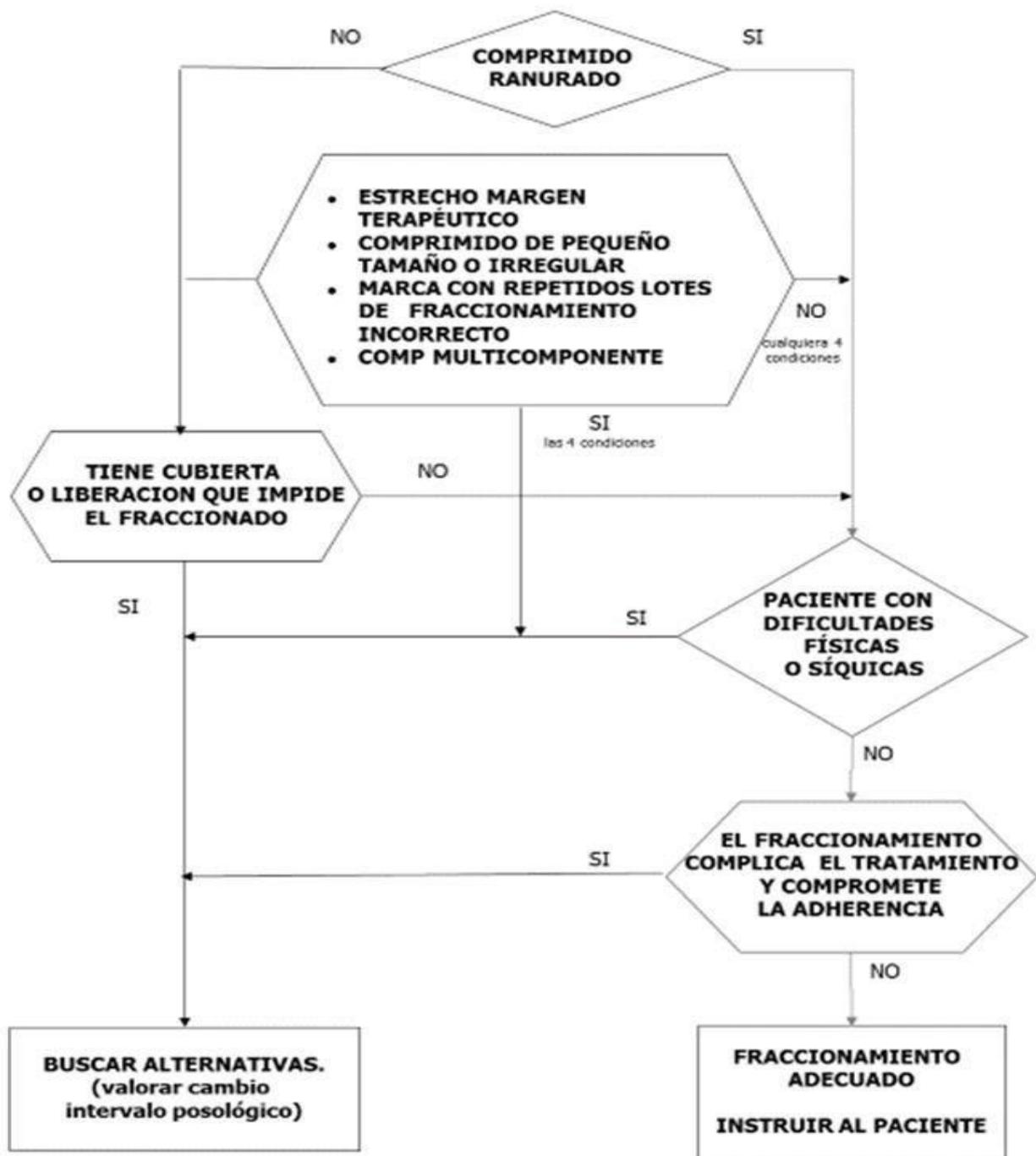


Fig.1. Algoritmo de decisión para el fraccionamiento de comprimidos

## MANEJO DE BALANZAS EN EL SERVICIO DE FARMACIA<sup>1</sup> (Volúmen 9 Nº1, 2019)

<sup>1</sup>Polache J, Soria A, Climent S, Beltra I, García P. Routin control of balances in the pharmacy department. Eur J Clin Pharm 2019;21(1):33-44.

Las balanzas que deberían estar disponibles en los servicios de farmacia para la elaboración de los medicamentos deben de ser adecuadas para las masas que debemos pesar habitualmente y con la precisión requerida. Deberíamos disponer al menos de 1 balanza de cada uno de estos 2 grupos de balanzas:

### BALANZAS ANALITICAS

- 1 balanza del Grupo I: **Balanza de exactitud especial**
  - ultra-micro balanzas 0,0000001g (7 decimales),
  - micro balanzas 0,000001g (6 decimales),
  - semi-micro balanzas 0,00001g (5 decimales),
  - balanzas analíticas 0,0001g (4 decimales)

### BALANZAS DE PRECISIÓN

- 1 balanza del Grupo II: **Balanza de exactitud alta**
  - Balanzas de precisión digitales 0,001g (3 decimales)
  - Granatarios 0,01g – 0,1g (≤2 decimales)

### BALANZAS ANALITICAS (Grupo I)

Estas balanzas suelen tener capacidades máximas de 200 – 300g; en ocasiones, un poco más. Normalmente, su alta sensibilidad o precisión requiere en su diseño la implementación de una cabina cerrada para que las corrientes de aire no afecten su lectura, lo que las hace mas precisas pero también mas dificultosas de manejar.

Esta balanza es la que, por lo general, debe utilizarse para medir masas inferiores a 20 gramos.

### BALANZAS DE PRECISION DIGITALES (Grupo II)

Estas balanzas suelen tener capacidades máximas de pesaje de entre 2 - 5Kg y alcanzan unos valores de lectura de entre 100 mg (1 decimal) – 1 mg (3 decimales).

Este tipo de balanza es muy empleada cuando es necesario medir masas mayores. A pesar de que su precisión es menor comparada a una balanza analítica, presenta mayor capacidad de pesaje (pesos máximos mas altos) y permite llevar a cabo las pesadas con mayor rapidez y sencillez, siendo de preferencia, generalmente, cuando las masas a medir son superiores a 20 gramos.

La cifra de masa a partir de la cual debemos seleccionar una u otra balanza depende de la precisión que se requiera en cada pesada. La farmacopea americana USP <41> establece que la incertidumbre de las pesadas no debe superar el 0,1%. Si en la preparación de medicamentos es necesario realizar pesadas inferiores o iguales a 10mg - 20mg recomendamos disponer de una balanza con al menos 5 decimales, para mantener precisiones de pesadas similares a las requeridas por al USP.

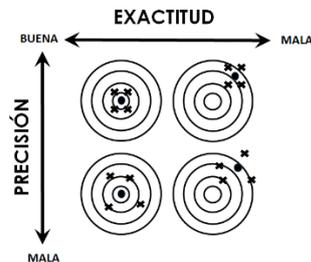
Llegados a este punto es importante recordar una serie de conceptos:

### • Precisión o Sensibilidad

Se entiende como la alteración más pequeña de masa que una determinada balanza es capaz de indicar con independencia de su capacidad de pesaje. Una balanza de alta precisión puede dar lugar a resultados de pesaje erróneos si no está correctamente calibrada.

### • Exactitud:

Exactitud de una pesada es la “proximidad entre el valor que indica la balanza y el valor verdadero del objeto o sustancia pesada.



*Representación de los conceptos de Precisión y Exactitud*

### • Verificación

En España, la normativa establece que los equipos o sistemas de medida que puedan tener influencia sobre la salud o la seguridad de consumidores y usuarios, deben estar sometidos a un control metrológico legal.

Es la evidencia objetiva de que una balanza satisface los requisitos especificados. Es decir, en una verificación se comprueba que los instrumentos de medida cumplen con los errores máximos permitidos o las especificaciones establecidas, bien por el fabricante, o bien por una norma que les sea de aplicación, por requisitos legales. Esta verificación debe realizarse obligatoriamente cada 2 años por una empresa acreditada.

### • Calibración

Determinación de la relación entre carga puesta y valor mostrado. Si la balanza no está correctamente calibrada, el valor leído ha de ser corregido por el factor calculado.

Generalmente, la calibración de las balanzas debe realizarse con una periodicidad anual.

### • Ajuste

Consiste en regular la sensibilidad de la balanza hasta que el valor mostrado coincida con la carga puesta. A partir de este momento el resultado correcto se puede leer directamente en el display de la balanza sin corrección. Esta función es realizada por el servicio técnico contratado.

### • Incertidumbre de una pesada

Es un parámetro que representa la dispersión de los valores que podrían ser razonablemente atribuidos al valor a medir. La incertidumbre se puede estimar a partir de las especificaciones de la balanza y también, cuando el instrumento ya está instalado, a partir de las calibraciones de la balanza.

Aunque el servicio técnico externo realice anualmente las calibraciones y los ajustes de las balanzas, es necesario para garantizar que todo marcha correctamente que los usuarios realicen 2 pruebas de control de manera rutinaria.

Una de las pruebas “DE EXACTITUD” se debe realizar diariamente. Consiste en pesar una “pesa certificada” de masa conocida y verificar que el resultado obtenido coincide con la masa real de la PESA CERTIFICADA. La pesa certificada utilizada en esta prueba debe tener una masa lo más cercana a la capacidad máxima de pesaje de la balanza. En función de la proximidad entre ambos valores (teórico y real) podemos establecer si nuestra balanza mantiene su precisión dentro de la tolerancia permitida.

La segunda prueba, “DE REPETIBILIDAD” se realiza mensualmente. Es necesario disponer de una “PESA” que tenga un masa inferior al 5% de la capacidad máxima de la balanza. Se realiza pesando en 10 ocasiones la pesa; se obtiene la desviación estandar de las 10 pesadas y a partir de ésta, podemos verificar si nuestra balanza mantiene las prestaciones post calibración, o debe realizarse un nuevo ajuste por el servicio técnico externo.

Las tolerancias máximas permitidas en estas pruebas vienen recogidas en la USP capítulo <41>

## VALIDACIÓN GALÉNICA DE LAS FORMULACIONES NO ESTÉRILES

(Volúmen 8 Nº 2 y nº3, MAYO-AGOSTO Y SEPTIEMBRE-DICIEMBRE 2018)

De acuerdo a la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos (GBPP)<sup>1</sup>, siempre que se vaya a realizar por primera vez una formulación o preparación de un medicamento, el Servicio de Farmacia debe llevar a cabo una evaluación apropiada de los riesgos asociados, con el fin de determinar el nivel del sistema de calidad que debe aplicarse. Además, el farmacéutico debe conocer el objetivo terapéutico que debe cumplir, los productos de partida, el proceso de elaboración y las necesidades del paciente dentro de lo que se conoce como calidad por diseño de la preparación de medicamentos.

En el diseño de un procedimiento para una nueva formulación, ya sea con una composición diseñada por nosotros o al reproducir un procedimiento descrito en la bibliografía, el farmacéutico responsable deberá llevar a cabo su validación galénica y demostrar su idoneidad para la preparación. **La validación galénica permite verificar, mediante documentos escritos, que el proceso realizado en los parámetros establecidos ofrece resultados eficaces y reproducibles para elaborar una preparación que cumpla las especificaciones y atributos de calidad predeterminados.**

La validación del proceso conlleva la **evaluación de las propiedades galénicas de la preparación en las condiciones reales definidas desde el primer día hasta la fecha de máxima utilización asignada**. Por ejemplo, en la preparación de suspensiones orales se ha de comprobar si la redispersión y homogeneidad tras la agitación del preparado se mantienen óptimas durante todo el plazo de validez; en el caso de una formulación tópica comprobaremos que sus características organolépticas, extensibilidad, y consistencia son las esperadas; en las soluciones orales uno de los aspectos básicos será comprobar que el pH está en el rango de estabilidad del principio activo, ya que, de lo contrario, podríamos acelerar su degradación.

El hecho de reproducir una formulación publicada en la bibliografía o un procedimiento facilitado por un compañero, no exime de la necesidad de realizar una validación galénica inicial. Las condiciones de nuestro laboratorio, el proveedor de la materia prima y excipientes, los equipos, el personal, etc., son variables que pueden influir en el resultado. Por otra parte, algunas referencias de fórmulas magistrales pueden ser antiguas y requieren una adaptación para poder formularse, y en otras ocasiones, la información indicada en la bibliografía referente a la formulación no es lo suficientemente completa y clara, lo que dificulta la reproducción exacta de la misma.

Una formulación dispensada sin el consiguiente control de calidad, puede tener consecuencias a la hora de su administración al paciente: nulo o escaso efecto terapéutico, exacerbación de reacciones adversas, efectos tóxicos, etc. Por tanto, al elaborar una formulación por primera vez, debemos asegurarnos que cumple los parámetros de calidad exigibles a la forma farmacéutica correspondiente a lo largo de su período de validez.

## ¿Qué controles debe incluir una validación galénica?

La “validación galénica” se refiere a la realización de estudios de estabilidad galénica de la forma farmacéutica de la preparación final y de los productos intermedios en base a los ensayos descritos en la farmacopea. **Esta se debe realizar para asegurar la calidad del producto final durante todo el periodo de validez**, en el material de acondicionamiento que vayamos a utilizar y cumpliendo las indicaciones de conservación; como indica la GBPP, esta prueba de validación debe estar registrada y documentada. Para cada forma farmacéutica, se realizarán una serie de ensayos y parámetros de calidad descritos en la farmacopea pero que de forma práctica podemos encontrar resumidas, explicadas e ilustradas en fuentes bibliográficas de referencia<sup>2</sup>. De cada forma farmacéutica se establecerán los controles imprescindibles para la validación galénica y los adicionales u opcionales.

Si por urgencia en la preparación o formulación de un medicamento para un paciente no haya dado tiempo a realizar la validación galénica, se recomienda entregar de forma temporal las preparaciones en pequeñas cantidades y realizar la validación galénica, de forma paralela a la dispensación, con una muestra de la misma elaboración. Esto es especialmente importante en el caso de formas farmacéuticas inestables, como suspensiones, jarabes, emulsiones, etc., en las que para asegurar la dosificación, se pueden dispensar inicialmente jeringas orales, u otros contenedores monodosis, con la dosis exacta a administrar.

### Bibliografía:

- 1 Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en servicios de Farmacia Hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Junio 2014. En: [https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP\\_JUNIO\\_2014\\_VF.pdf](https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf)
- 2 Alía Fernández-Montes E. Enciclopedia de formulación magistral volumen 1. Estabilidad y control de calidad de fórmulas magistrales. Madrid, 2010. Edita: E. Alía.

A continuación, se recogen algunos modelos de fichas de seguimiento para la realización de la validación galénica de algunas formulaciones.

### 1. VALIDACIÓN GALÉNICA DE LAS SUSPENSIONES ORALES

Además de los ensayos indicados, podrían estudiarse otras características complementarias, como fenómenos de floculación y/o flotación.

Nombre del preparado:	
Composición:	
Referencias bibliográficas:	
Lote:	
Fecha de fabricación:	
Caducidad:	

\*El nº de días a testar de cada ensayo debe coincidir con la caducidad asignada al preparado.

**1. Características organolépticas:** agitar, observar y registrar color y olor de la suspensión. El sabor es importante en las suspensiones orales, especialmente en las preparaciones para pediatría. Para asegurar palatabilidad, a veces es necesario el uso de edulcorantes y/o saborizantes.

**a. Color**

Día 1	Día 8	Día 15	Día 21	Día 28*

**b. Olor**

Día 1	Día 8	Día 15	Día 21	Día 28

**c. Sabor**

Día 1	Día 8	Día 15	Día 21	Día 28

**2. Tiempo de sedimentación:** a) Agitar la suspensión; b) Añadir una muestra en un tubo de ensayo o vaso de precipitados; c) Volver a agitar la suspensión; d) Esperar a que sedimente completamente y anotar el tiempo. Tiempos de sedimentación < 1 minuto son indicativos de suspensiones inestables, que deberían reformularse.

Día 1	Día 8	Día 15	Día 21	Día 28

**3. Redispersabilidad:** Esperar a que sedimente completamente la suspensión, y agitar para comprobar que se redispersa correctamente. Es importante repetir esta operación en días sucesivos para observar si se producen depósitos insolubles (tortas), prácticamente imposibles de resuspender.

Día 1	Día 8	Día 15	Día 21	Día 28

**4. Homogeneidad:** verificar la ausencia de grumos, que podrían conllevar errores de dosificación. Recordar la importancia de una correcta pulverización de los ingredientes y del uso de humectantes para incorporar los principios activos insolubles.

*a) Agitar b) Depositar unas gotas en un porta; c) Observar con lupa la existencia de grumos sobre una superficie oscura.*

Día 1	Día 8	Día 15	Día 21	Día 28

**5. Crecimiento de cristales:** Por simple observación directa de la suspensión se puede detectar formación de grandes cristales en el seno de la suspensión.

Día 1	Día 8	Día 15	Día 21	Día 28

**6. pH :** agitar la suspensión y medir pH con tiras reactivas o por potenciometría.

Día 1	Día 8	Día 15	Día 21	Día 28

**7. Peso de la fórmula terminada:** Tarar el envase y posteriormente pesar la preparación envasada. Una alta desviación respecto al valor teórico puede indicar errores, tanto en el aspecto cuantitativo como cualitativo de la fórmula.

Día 1	Día 8	Día 15	Día 21	Día 28

Ensayo realizado por: \_\_\_\_\_  
 Responsable de la Unidad: \_\_\_\_\_

## 2. VALIDACION GALÉNICA DE EMULSIONES TÓPICAS (CREMAS)

Según la definición del Formulario Nacional, una emulsión es un sistema disperso, estabilizado mediante la adición de un emulgente adecuado, de dos fases inmiscibles, donde ambas, la fase interna y la externa, son líquidas. El tamaño de partícula de la fase interna varía entre 0,5 y 100  $\mu\text{m}$ . Las emulsiones, pueden contener otros excipientes como antioxidantes, conservantes etc., para aumentar su estabilidad o la del principio/s activos adicionados a la misma. La emulsión y los excipientes deben ser compatibles con el principio/s activos y deben permitir su absorción cuando se aplica sobre la piel.

Si las emulsiones se aplican en heridas abiertas o sobre determinadas mucosas, tienen que ser estériles.

El plazo de validez recomendado por la GBPP es de 30 días como máximo, en ausencia de estudios de estabilidad. No obstante, puede ser recomendable un plazo de validez inferior dependiendo de la naturaleza de los principios activos. La validación galénica debe prolongarse hasta el periodo de validez asignado.

Nombre del preparado	
Composición	
Referencias bibliográficas	
Lote:	
Fecha de fabricación:	
Caducidad:	

Nota: Para realizar la validación galénica de una crema, es conveniente dejar madurar la emulsión 48 horas en envase hermético, a temperatura ambiente (excepto aquellas preparaciones cuyos principios activos requieran conservación en nevera), y en unas condiciones de humedad relativa normales antes de realizar los ensayos correspondientes al día 1.

### 1. Características físicas y organolépticas:

Verificar por observación directa (color, olor, evanescencia, oclusividad, extensibilidad y consistencia aparente, sensación al tacto, poder refrescante).

- a) **Color:** Blanquecino salvo que los principios activos las coloreen. Un cambio brusco o gradual de coloración, suele indicar generalmente la existencia de fenómenos de oxidación en el seno de la emulsión debido a algún principio activo no protegido mediante la adición de antioxidantes.

Día 1	Día 8	Día 15	Día 22	Día 30

- b) **Olor:** De tipo jabonoso cuando están constituidas por emulgentes aniónicos (alcoholes grasos sulfatados) como ocurre en la crema base de Beeler o la crema base Lanette®. Ligero olor ceroso si emulgentes no iónicos (Tweens o Spans). Tenue olor ácido-ceroso si el sistema emulsivo se basa en siliconas.

Día 1	Día 8	Día 15	Día 22	Día 30

- c) **Evanescencia y oclusividad:** Una emulsión se considera que es evanescente cuando apenas deja residuo graso sobre la piel una vez aplicada mediante un ligero masaje. Son pues, de fácil absorción a través de la piel. El caso contrario lo constituyen las emulsiones oclusivas: una vez aplicadas sobre la piel mediante un ligero masaje dejan una película grasa nada o apenas absorbible. Las emulsiones evanescentes suelen ser de fase externa acuosa y las oclusivas de fase externa oleosa. Situar sobre dorso de la mano una pequeña porción de emulsión y se da un suave masaje hasta su total extensibilidad y difusión. Si el dorso de la mano queda con una apariencia brillante, la emulsión será oclusiva y si tiene una apariencia mate, será evanescente. Cuanto más oclusiva sea la emulsión, más difícil será su lavado con agua.

Día 1	Día 8	Día 15	Día 22	Día 30

- d) Extensibilidad aparente: Facilidad de deslizamiento de la emulsión cuando es aplicada a través de la piel. Se toma una pequeña porción de emulsión y se aplica sobre el antebrazo de forma longitudinal y en un único sentido evaluando su facilidad de deslizamiento. Cuanto mayor es la concentración de aceites y polioles, mayor es la extensibilidad de la emulsión. Indicar centímetros

Día 1	Día 8	Día 15	Día 22	Día 30

- e) Consistencia aparente: Cuatro tipos en función de la resistencia al ser agitado con varilla de vidrio: Fluida (líquidos, apenas resistencia); Semifluida (consistencia tipo jarabe, ligera resistencia); Media (moderada resistencia, apenas carecen de movimiento tras su volcado a otro recipiente); Alta (alta resistencia; carecen de movimiento tras su volcado a otro recipiente).

Día 1	Día 8	Día 15	Día 22	Día 30

- f) Poder refrescante: Situar una pequeña porción de la emulsión sobre el dorso de la mano y se da un suave masaje hasta su total extensibilidad y difusión. Si la emulsión es de fase externa acuosa, al cabo de unos segundos se notará cierto efecto refrescante por evaporación del agua contenida. Si es de fase externa oleosa tipo "cold-cream", existirá también cierto efecto refrescante pero menos acusado que en el caso anterior. Si es de fase externa oleosa pero constituida básicamente por sistemas lanolina-vaselina, apenas sí existirá efecto refrescante

Día 1	Día 8	Día 15	Día 22	Día 30

## 2. Determinación de la uniformidad de partículas insolubles: homogeneidad:

Realizar cuando la emulsión formulada contiene principios activos insolubles que han sido incorporados reducidos a polvo fino. Se realiza una extensión de una muestra de la pomada sobre un portaobjetos, se sitúa éste sobre una superficie negra y se procede a su visualización mediante una lupa para la búsqueda de grumos. También mediante este ensayo se puede detectar la existencia de posibles burbujas de aire. Si éstas son numerosas, pueden producir la ruptura de la emulsión.

Día 1	Día 8	Día 15	Día 22	Día 30

**3. Fenómenos de cremado o sedimentación en emulsiones fluidas:**

Ensayo por simple observación visual de una muestra de la emulsión de unos 15-20 g situada en una probeta. Si al cabo del tiempo se observan agregados de aspecto cremoso en la superficie de la emulsión, se estará ante un fenómeno de cremado. Si por el contrario, dichos agregados se forman en el fondo de la probeta (se pueden verificar introduciendo una espátula), se estará ante un fenómeno de sedimentación. Ambos fenómenos son reversibles al ser agitada la emulsión.

Día 1	Día 8	Día 15	Día 22	Día 30

**4. Tipo o signo de la emulsión:**

El método de dilución (o método de la gota) para determinar el signo de la emulsión consiste en tomar una pequeña porción de la emulsión (0,5-1 g) mediante una varilla, y traspasarla a un vaso de precipitados que contiene unos 30 ml de agua destilada. Si después de una ligera agitación la porción añadida difunde en el agua, la emulsión es de fase externa acuosa (o/w). Si la porción no difunde, la emulsión es de fase externa oleosa (w/o).

Día 1	Día 8	Día 15	Día 22	Día 30

**5. Determinación del pH:**

En las emulsiones de fase externa acuosa, se dispersa una pequeña cantidad de emulsión (1-2 g) en un vaso de precipitados conteniendo unos 30-40 ml de agua destilada, y se procede a medir el pH mediante tiras reactivas de pH o aparatos de medición digitales. En las de fase externa oleosa, se bate en un mortero una pequeña cantidad de la emulsión (1-2 g) junto con 10-15 ml de agua destilada, y se procede a medir el pH.

Día 1	Día 8	Día 15	Día 22	Día 30

**6. Peso de la fórmula terminada:**

Tarar el envase y posteriormente pesar la preparación envasada. Una alta desviación respecto al valor teórico puede indicar errores, tanto en el aspecto cuantitativo como cualitativo de la fórmula. Una desviación de hasta del 5 % puede ser admisible (generalmente esta desviación suele ser debida a la evaporación del agua existente durante el proceso de elaboración).

Día 1

**7. Control microbiológico:**

Día 1	Día 15	Día 30

Ensayo realizado por: .....  
Responsable de la Unidad: .....

## Bibliografía:

- 1.- Enrique Alía Fernández-Montes. Enciclopedia de Formulación Magistral Volumen I. Estabilidad y control de calidad de fórmulas magistrales.
- 2.- Formulario Nacional. Procedimientos Normalizados de Trabajo. Elaboración de emulsiones.
- 3.- Real Farmacopea Española. Preparaciones semisólidas para aplicación cutánea 04/2010, 0132

## Módulo 4: ASPECTOS RELACIONADOS CON LAS PREPARACIONES ESTÉRILES

### ESTERILIZACIÓN POR FILTRACIÓN. ASPECTOS GENERALES

(Volúmen 4 N<sup>o</sup>3, SEPTIEMBRE-DICIEMBRE 2014)

Los métodos de esterilización utilizados con mayor frecuencia en la formulación magistral son la esterilización por calor seco, por vapor y por filtración. Si el fármaco o alguno de los componentes que forman parte de la solución a esterilizar no pueden soportar las altas temperaturas necesarias para la esterilización por calor, las soluciones pueden esterilizarse por filtración. La filtración es apta tanto para soluciones hidrófilas o hidrofóbicas, siempre que se elija la membrana de filtración adecuada (1).

El proceso de filtración remueve las partículas de la solución al atraparlas en los canales del filtro, por adsorción a la membrana (por atracción física o química) o por exclusión por el tamaño de la partícula. En la mayoría de los casos los filtros actúan por combinación de los tres mecanismos. El nivel considerado seguro para esterilizar una solución por filtración se acepta como  $10^{-3}$  o la posibilidad de obtener una unidad no estéril por cada 1000 unidades elaboradas (1).

El filtro elegido para realizar una filtración esterilizante debe estar aprobado para uso humano. Se debe verificar en el certificado de calidad del fabricante que el filtro está libre de pirógenos, que ha sido testado para retención de bacterias, el 100% de un cultivo de al menos  $10^7$  microorganismos de *Brevundimonas* (*Pseudomonas*) diminuta por  $\text{cm}^2$  de superficie filtrante, y que garantiza un tamaño de poro nominal de 0,2 o 0,22 micras. El certificado también ofrece información de la velocidad de flujo y de la máxima presión de gota, así como de los test realizados para verificar la integridad inicial del filtro o punto de burbuja (1).

El punto de burbuja se realiza humedeciendo el filtro completamente con agua. Una vez humedecido se aplica aire o nitrógeno a la parte superior de la superficie filtrante. La presión se incrementa gradualmente hasta que se produce un flujo constante de burbujas de aire por la parte posterior de la membrana de filtración. Ese flujo de burbujas indica que el agua ha sido empujada desde los poros o capilares de la membrana permitiendo el pase de aire o nitrógeno a través de los mismos. La mínima presión requerida para forzar la salida de líquido de los capilares es una medida del diámetro capilar y es denominado punto de burbuja (1).

El fabricante determina la integridad inicial del filtro por cada lote de membrana esterilizante fabricado, indicando el punto de burbuja en el certificado de calidad. El punto de burbuja obtenido después de la filtración de soluciones debe ser al menos igual, si no mayor, que el resultado indicado por el fabricante en el certificado de análisis (1).

La realización de la prueba del punto de burbuja para confirmar la integridad del filtro de membrana de 0,2 ó 0,22 micras usado para esterilizar productos de alto riesgo es obligatorio por la USP desde el año 2008 (2<sup>o</sup> suplemento USP 31-NF 26) (1).

Los filtros pueden eliminar la mayor parte de las bacterias y los hongos pero no todos los virus y micoplasmas. Debido a los posibles riesgos adicionales del método de filtración respecto a otros procesos de esterilización puede ser recomendable realizar una segunda filtración por medio de otro filtro esterilizante de retención microbiana (2).

Para poder realizar una filtración esterilizante de manera óptima es muy importante tener en cuenta los siguientes criterios:

➤ Diámetro de membrana según el volumen de la muestra a filtrar:

Volúmenes >1 – <5 ml: 13 mm

Volúmenes >5 - < 100 ml: 25 mm

Volúmenes > 100 y < 1000 ml: 47 mm

➤ Tamaño de poro de la membrana:

Para la filtración esterilizante 0,2 µm o 0,22 µm. Los filtros con tamaño de poro superior tienen otras funciones, prefiltración > 1.0 µm, clarificación 0.65 µm y purificación 0.45 µm.

➤ Naturaleza del material del filtro:

Es importante conocer la naturaleza de la muestra para saber que filtro es el más adecuado y compatible para cada caso, compatibilidad tanto de la membrana como de los otros componentes del filtro (carcasa). Es importante y necesario consultar la tabla de compatibilidades químicas que suministran los laboratorios que comercializan los filtros o contactar con los departamentos técnicos de los propios fabricantes que pueden facilitar también dicha información.

La compatibilidad química se define como la capacidad de los materiales de un filtro para resistir los productos químicos de modo que la función del filtro no se vea afectada negativamente, y el material de filtro no libere partículas o fibras, o añada contaminantes a la muestra que está siendo filtrada. Es importante recordar que la compatibilidad es específica para una sustancia química en particular o combinación de sustancias a una temperatura determinada. La concentración, la presión aplicada, y el tiempo de exposición pueden afectar también la compatibilidad (<http://www.sterlitech.com/principles-of-filtration>).

En la Tabla 15 se especifica la naturaleza y algunas propiedades de varios filtros de membrana de mayor utilización; consultar siempre la compatibilidad con la solución a filtrar previo a su uso:

**Enlaces sobre información de filtros:**

<http://www.ictsl.net/plaintext/assets/millipore2009.pdf>

<http://www.hahnemuehle.com/es/filtracion/filtracion/filtros-jeringa>

<http://www.sterlitech.com/principles-of-filtration>

**Enlaces de tablas de compatibilidad química:**

<http://scientiis.com/laboratorium/catalog/images/Laboratory/Filter%20Membrane%20Chemical%20Compatibility.pdf>

<http://www.nationalscientific.com/support/pdf/NS-SyringeFilterMembraneComp-Chart.pdf>

[http://www.filterdevices.co.uk/filterdevices\\_chemicals.htm](http://www.filterdevices.co.uk/filterdevices_chemicals.htm)

<http://www.chem.agilent.com/en-US/products-services/Columns-Sample-Preparation/Sample-Preparation/Filtration/Syringe-Filters/Pages/syringechemicalcompatibility.aspx>

Tabla 15.- Características de los diferentes tipos de filtro de uso farmacéutico más habitual.

Naturaleza de la membrana	Polaridad	Propiedades físico- químicas	Adsorción de proteínas	pH de las soluciones
Acetato de Celulosa (CA)	Hidrófila	<ul style="list-style-type: none"> <li>Buena estabilidad térmica</li> <li>Soluciones acuosas y la mayoría de alcoholes, carbohidratos y aceites.</li> </ul>	Baja	4-8
Membrana de esteres mezclados de celulosa (MCE) mezcla de nitrato y acetato de celulosa	Hidrófila	<ul style="list-style-type: none"> <li>Velocidad de flujo muy elevada</li> <li>Resistente a soluciones acuosas, hidrocarburos y otros solventes orgánicos diluidos.</li> </ul>	Alta adsorción no específica	4-8
Teflón (PTFE)	Hidrófoba	<ul style="list-style-type: none"> <li>Elevadísima resistencia química, muy resistente a la mayoría de disolventes y ácidos.</li> </ul>		1-14
Fluoruro de polivinilo (PVDF)	Hidrófila	<ul style="list-style-type: none"> <li>Soluciones acuosas y soluciones orgánicas. Compatible con un amplio rango de solventes.</li> </ul>	Baja	
Polietersulfona (PES)	Hidrófila	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alto rendimiento</li> <li>Velocidades de flujo muy altas comparando con otros tipos de membrana</li> <li>Soluciones acuosas y muestras biológicas</li> </ul>	Baja	
Celulosa regenerada (RC)	Hidrófila	<ul style="list-style-type: none"> <li>Excelente estabilidad química</li> <li>Buena estabilidad mecánica</li> <li>Resistente a la mayoría de solventes y soluciones acuosas.</li> </ul>	Baja	3-12

## ASPECTOS PRÁCTICOS

El proceso adecuado de esterilización se debe decidir en función de la experiencia y de fuentes de información apropiadas (farmacopeas, capítulo 1211 USP...) <sup>(3)</sup>.

El farmacéutico debe comprobar por fuentes de información apropiadas que el filtro de membrana que se va a utilizar es física y químicamente compatible con la solución a esterilizar y que está autorizado para esterilizar soluciones farmacéuticas de *uso humano* <sup>(3)</sup>.

Los filtros esterilizantes deben estar libres de pirógenos y tener un tamaño de poro nominal de 0,2 o 0,22 micras, certificados por el fabricante para retener  $10^7$  microorganismos de una cepa de *Brevundimonas* (*Pseudomonas*) diminuta por  $\text{cm}^2$  de superficie filtrante en unas condiciones similares a las que se va a realizar la filtración <sup>(3)</sup>.

Se debe comprobar que los filtros tienen suficiente capacidad para filtrar los volúmenes requeridos y que permiten alcanzar la esterilidad y las calidades farmacéuticas pre- filtración incluyendo la concentración de la solución esterilizada <sup>(3)</sup>.

Las dimensiones del filtro y el tipo de solución que se va a filtrar deben permitir que el proceso de esterilización sea completado de forma rápida sin la sustitución del filtro durante el proceso. Si la solución a filtrar contiene un exceso de partículas es recomendable realizar una pre-filtración con un filtro de tamaño de poro nominal mayor para eliminar el mayor número de partículas groseras y maximizar la eficiencia de la filtración esterilizante<sup>(3)</sup>.

La *Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria* (Junio 2014) realiza las siguientes recomendaciones para soluciones que van a ser sometidas a esterilización terminal:

- a) La preparación de componentes y de la mayoría de los productos debe realizarse por lo menos en un entorno de grado D con el fin de reducir el riesgo de contaminación microbiana y de partículas. En el caso de solubilización de principios activos, se recomienda que no transcurran más de 6 horas entre la preparación y la esterilización terminal. Cuando el producto tenga un riesgo elevado o inusual de contaminación microbiana, (por ejemplo, porque el producto favorezca activamente el crecimiento microbiano) la preparación debe realizarse en un entorno de grado C y se recomienda que no transcurran más de 2 horas entre la preparación y la esterilización<sup>(4)</sup>.
- b) Todo el material utilizado durante la preparación (utensilios, jeringas, agujas, sistemas) debe estar convenientemente esterilizado y despirogenado y solo debe abrirse dentro de la zona A de preparación. Con respecto a los viales y las ampollas de partida se puede realizar un lavado y aclarado final de su superficie con agua para inyectables (varillas, espátulas, etc.). La solubilización de los principios activos siempre se realizará con agua estéril para inyectables u otro disolvente estéril y apirógeno compatible<sup>(4)</sup>.
- c) El llenado de soluciones sometidas a una esterilización final debe realizarse en una zona de grado A (bajo cabina de flujo laminar) con un entorno al menos de grado C. Se utilizarán filtros de 0.22 micras aptos para el tipo de solución a esterilizar. El farmacéutico responsable debe comprobar la compatibilidad del preparado con el tipo de filtro siguiendo las especificaciones de los filtros y la sustancia. En el caso de sustancias con alto riesgo de contaminación o de determinadas vías de administración (como intravítrea o intratecal) se debe realizar una doble filtración esterilizante antes del llenado en el envase final. Los envases finales deberán ser estériles y solo deberán abrirse dentro de la zona de grado A. Se debe asegurar la integridad, el aislamiento y el sellado de los envases llenos antes de su salida de la zona controlada de preparación (4).

#### Bibliografía:

- 1.- Thoma L. Basics of Sterile Compounding: Bubble Point Testing. International Journal Pharmaceutical Compounding 2014; 18:54-57.
- 2.- Normas de correcta fabricación. Medicamentos de uso humano y uso veterinario. 4ª Ed. 2011. Ministerio de Sanidad, política social e igualdad. AEMPS. Pg 191-2.
- 3.- USP 797. Guidebook to pharmaceutical compounding - Sterile preparations. U.S. Pharmacopeia
- 4.- Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Junio 2014. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

## ENSAYO DE ESTERILIDAD EN LA ELABORACIÓN DE PREPARACIONES ESTÉRILES

(Volúmen 4 Nº 2 MAYO-AGOSTO 2014)

La esterilidad es la característica más importante y esencial de un producto estéril, el cual debe estar absolutamente libre de microorganismos viables, capaces de multiplicarse.

El objetivo del ensayo de esterilidad es determinar la ausencia de bacterias y hongos a nivel de producto terminado para asegurar que su uso en humanos o animales no va a desencadenar ningún proceso infeccioso. El ensayo de esterilidad viene definido en las farmacopeas de cada país y está armonizado por la ICH para Europa, EEUU y Japón (2.6.1). Forma parte de las pruebas de control de calidad necesarias para garantizar que el medicamento estéril se ha elaborado a partir de estrictos procesos asépticos y que cumple con las exigencias que marca la farmacopea.

El ensayo de esterilidad se realiza mediante un análisis microbiológico de la muestra ensayada utilizando más de un medio de cultivo. Hay dos métodos oficiales para realizar este ensayo: filtración por membrana e inoculación directa del medio de cultivo con el producto. En todos los casos se incluyen controles negativos adecuados, utilizando preparaciones estériles conocidas.

La filtración a través de membrana consiste en filtrar la solución a través de una membrana filtrante que tenga una porosidad nominal inferior a 0,45 micras y cuya eficacia para retener los microorganismos haya sido establecida. Por este método se analizará, siempre que sea posible, todo el contenido del envase, pero no menos que el volumen de muestra especificado en la tabla I. La muestra se diluye si es necesario hasta 100mL con el diluyente estéril determinado en el método de ensayo. Finalmente, la membrana se transfiere al medio de cultivo. Esta técnica se utiliza para preparaciones acuosas filtrables, productos sólidos solubles, preparaciones alcohólicas u oleosas y preparaciones miscibles o solubles en disolventes acuosos u oleosos que no ejerzan efecto antimicrobiano en las condiciones del ensayo.

El segundo método implica la inoculación directa de la muestra (Tabla 16) en medios de cultivo estériles. Para este método, el volumen del producto no será más del 10% del volumen del medio, salvo indicación contraria.

**Tabla 16 —Cantidad mínima de muestra a ensayar (para cada medio)**

Cantidad por envase	La cantidad mínima que se utilizará para cada medio de cultivo salvo que se justifique y autorice
<b>Líquidos</b>	
– < 1 mL	Todo el contenido del envase
– 1- 40 mL	La mitad del contenido del envase pero no menos de 1mL
– > 40 mL y ≤ 100 mL	20 mL
– >100 mL :	El 10% del contenido del envase pero no menos de 20mL
<b>Antibióticos líquidos</b>	1 mL
<b>Preparaciones insolubles, cremas y ungüentos para ser suspendidos o emulsionados</b>	Utilizar el contenido de cada envase que proporcione no menos de 200 mg
<b>Sólidos</b>	
– < 50 mg	Todo el contenido del envase
– 50 mg y < 300 mg	La mitad del contenido de cada envase pero no < 50 mg
– 300 mg – 5 g	150 mg
– > 5 g	500 mg

EMA/CHMP/ICH/645592/2008

Las pruebas de esterilidad bacteriana y fúngica se llevan a cabo en la misma muestra del producto a examinar. Cuando el volumen o la cantidad de un solo envase son insuficientes para llevar a cabo las pruebas, el contenido de dos o más envases se utilizan para inocular los diferentes medios de cultivo. Tanto para la filtración de membrana como inoculación directa, los medios de cultivo, temperatura y tiempo de incubación son los mismos:

**Fluido tioglicolato (FTG):** bacterias anaerobias y aerobias 14 días a  $32 \pm 2^{\circ}\text{C}$

**Fluido tripticasa soja (TSB):** hongos y bacterias aerobias 14 días a  $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$

En muchos países y según la normatividad internacional, se emplea medio líquido de tioglicolato y el medio hidrolizado de soja y caseína, pero también se puede utilizar cualquier otro medio que haya demostrado poseer propiedades nutritivas que sean al menos equivalentes.

Dado que las pruebas de esterilidad determinan solo la esterilidad real de la muestra evaluada, es esencial utilizar tamaños de muestra adecuados y volúmenes de muestra que permitan que los resultados sean representativos del lote entero. En las tabla 16 y 17 se muestra el número mínimo de unidades a ensayar en relación al tamaño de lote, así como el volumen mínimo de muestra por volumen de producto para ser transferido a cada medio de cultivo. El volumen de la muestra debe representar suficientemente el contenido del producto, y el volumen del medio debe ser suficiente para promover adecuadamente el crecimiento microbiano (Akers, 2003).

**Tabla 17.- Número mínimo de unidades a ensayar en relación al tamaño de lote**

<b>Tamaño lote</b> (Número de unidades lote*)	<b>Tamaño de muestra</b> ( Número mínimo de unidades a ensayar para cada medio, salvo justificación y autorización de lo contrario **.)
<b>Preparaciones parenterales</b>	
- < 100 unidades	10 % o 4 unidades , el que sea mayor
- >100 y ≤ 500 unidades	10 unidades
>500 unidades	2 % o 20 unidades ( el que sea menor)
Solución parenteral de gran volumen	2% o 10 unidades ( el que sea menor)
<b>Preparaciones oftálmicas y no inyectables</b>	
- ≤ 200 unidades	5 % o 2 unidades , el que sea mayor
-> 200 unidades	10 unidades
- Si la preparación se presenta en envase unidosis	Aplicar el mismo esquema que para preparaciones parenterales.
<b>Productos sólidos a granel</b>	
- Hasta 4 envases	Todos los envases
- >4 y ≤ 50 envases	20% o 4 envases ( el que sea mayor)
- > 50 envases	2% o 10 envases ( el que sea mayor)

EMEA/CHMP/ICH/645592/2008

\* Si no se conoce el tamaño del lote, utilizar el número máximo de unidades prescritas.

\*\*Si el contenido de un envase es suficiente para inocular los dos medios de cultivo, esta columna indica el número de unidades necesarias para ambos medios conjuntamente.

Todas las manipulaciones de muestras y pruebas de esterilidad deben hacerse bajo condiciones asépticas, por personal cualificado, en equipos certificados (campanas de flujo laminar, salas blancas) utilizando los estándares apropiados. Esto ayudará a evitar resultados falsos positivos.

Además todas las evaluaciones y pruebas deben quedar documentadas para que puedan ser revisadas .

Durante el período de incubación y al final de la misma, los medios deben ser controlados periódicamente para observar macroscópicamente la presencia de crecimiento microbiano, que se manifiesta por la aparición de turbidez. El producto a examinar satisface el ensayo de esterilidad si no se aprecia crecimiento microbiano.

El ensayo de esterilidad publicado en las Farmacopeas y armonizado por la ICH, está orientado a la elaboración de medicamentos por la industria farmacéutica donde la producción de lotes se realiza a gran escala. El tamaño de los lotes elaborados por un servicio de farmacia hospitalaria es muy inferior y en muchos casos debido al tamaño de muestra sería muy difícil aplicar el ensayo tal y como está descrito en las farmacopeas. No obstante, el farmacéutico responsable debe establecer controles microbiológicos periódicos de las preparaciones estériles elaboradas. Para la toma de muestra de lotes deben tomarse como referencia las especificaciones establecidas por la Farmacopea, EMA e ICH (tablas 16 y 17) .

La “*Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de Farmacia Hospitalaria*” (GBPP) publicada por el Ministerio de Sanidad , Servicios Sociales e Igualdad en el 2014 especifica que cuando se prepare un lote de más de 25 unidades será necesario realizar un análisis microbiológico del lote. Este control se realizará una vez finalizada la preparación pero antes de la liberación del lote. El alcance de los análisis de control de calidad microbiológicos se ha de definir en base a una evaluación del riesgo. Las muestras para los análisis microbiológicos pueden obtenerse de productos que no se utilizan, de muestras adicionales que hayan sido preparadas expresamente para el muestreo o muestras tomadas durante el proceso.

La USP establece en el capítulo 797 (Pharmaceutical Compounding: Sterile Preparations ) que todas las preparaciones estériles de alto riesgo que se preparan en lotes de 25 o más unidades monodosis ( ampollas, bolsas, jeringas, viales...) o en viales de dosis múltiples para la administración a varios pacientes o que están expuestos a lo largo de 12 horas entre 2 ° y 8 ° C, o a lo largo de 6 horas a temperatura superior a 8 ° antes de ser esterilizados, deberán cumplir con la prueba de esterilidad establecida en el capítulo 71 antes de su dispensación o administración. Incluso considera procedente realizar el ensayo a preparaciones destinadas a un solo paciente cuando las características del producto lo requieran. Tal es el caso de medicamentos para el tratamiento del dolor por vía intratecal cuando se elaboran a partir de preparaciones no estériles que se administran en bombas del dolor donde la solución puede estar en la bomba durante al menos un mes. La preparación se puede dispensar y administrar al paciente antes de que la prueba se haya completado y, si hay alguna contaminación microbiana , el germen puede ser identificado y el paciente puede ser notificado y tratado a tiempo antes de que se desarrolle una infección completamente.

La USP establece como método de elección para las preparaciones estériles la filtración por membrana siempre que sea posible. Se puede realizar un método no descrito en la USP si los resultados de verificación demuestran que la alternativa es al menos tan eficaz y fiable como los establecidos en el capítulo 71.

Todo crecimiento microbiano debe ser investigado y documentado en un informe de desviaciones por escrito. El farmacéutico responsable debe garantizar que el personal implicado en el control de calidad de preparaciones estériles tiene suficientes conocimientos sobre microbiología y que los sistemas de garantía de calidad se revisan periódicamente.

#### Consideraciones prácticas:

- La GBPP es el referente a seguir para asignar los períodos de validez microbiológicos según el nivel de riesgo a las preparaciones estériles elaboradas en un servicio de Farmacia Hospitalaria (SF).

- Para todos los SF que dispongan de salas blancas, siempre que no se elaboren lotes superiores a 25 unidades y se establezcan los períodos de validez que fija la GBPP, no se precisa realizar control microbiológico de los lotes elaborados.
- Cuando no se dispone de salas blancas o se elaboran lotes superiores a 25 unidades, o bien se asignan períodos de validez superiores a los establecidos por la GBPP según nivel de riesgo, se debe realizar el correspondiente control microbiológico de las preparaciones elaboradas. Para determinar la cantidad mínima de muestra a ensayar y el número mínimo de unidades/lote, se debe tomar como referencia las tablas del ensayo de esterilidad que marca la farmacopea y que están unificadas por la ICH (tablas 16y 17: EMEA/CHMP/ICH/645592/2008).
- Para que los controles microbiológicos tengan validez es imprescindible que todas las manipulaciones de muestras y pruebas de esterilidad se realicen bajo condiciones asépticas, por personal cualificado, en equipos certificados (campanas de flujo laminar, salas blancas), con los controles microbiológicos ambientales necesarios y utilizando los estándares apropiados.
- Incrementar el tiempo de almacenamiento de un lote o preparación para stock, incrementa el nivel de riesgo. Puesto que el informe microbiológico y, por lo tanto, la liberación de un lote, no se producirá hasta pasados 15 días, resulta más práctico la realización de controles microbiológicos periódicos rutinarios; es decir, establecer una frecuencia de muestreo para un mismo tipo de preparación. Estos controles actuarán a modo de validación del método de preparación, sin necesidad de retener los lotes tanto tiempo. En general, es preferible incrementar la frecuencia de elaboración de pequeños lotes y disminuir el tiempo de almacenamiento.
- No se recomienda que las preparaciones que se han utilizado para toma de muestra se utilicen posteriormente para administración al paciente.
- Para preparaciones cuya muestra es inferior a 1 mL, como algunas de administración oftálmica, se pueden utilizar varias preparaciones conjuntamente para realizar el control hasta alcanzar el volumen mínimo deseado para inocular en el medio de cultivo.
- Para las preparaciones de alto impacto económico, en las que sea inviable desechar una o varias unidades de un lote, se puede realizar un control microbiológico haciendo una simulación de la preparación con un blanco (ej: a.p.i o SF) o incluso con el propio medio de cultivo que sustituya al medicamento, preparándolo con el mismo procedimiento (PNT, personal y técnica aséptica, etc).

#### Bibliografía:

1. Annex 6 to note for evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ich regions on sterility test general chapter. (EMEA/CHMP/ICH/645592/2008). Disponible en :  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003043.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003043.pdf) [Consulta : 2-9-2014]
2. Sterility tests USP <71>
3. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de Farmacia Hospitalaria” publicada por el ministerio de Sanidad , Servicios Sociales e Igualdad .2014 .
4. PIC/S VALIDATION OF ASEPTIC PROCESSES (PI 007-6) 2011.
5. Arias, J. 2005. Manual Microbiología Farmacéutica. Editorial Ceja
6. Akers, M., Larrimore, D., Guazzo, D.2003. Parenteral Quality Control Volume 125. Marcel Dekker, Inc. New York. Capitulo 1 y 2.

### 1. CONSIDERACIONES FISIOLÓGICAS

El espacio intratecal o subaracnoideo es el espacio existente entre la aracnoides y la piamadre, y es aquí donde se encuentra el líquido cefalorraquídeo.

Algunas situaciones patológicas requieren el acceso directo de fármacos al líquido cefalorraquídeo. Este acceso puede conseguirse, por un lado, a través de la cisterna lumbar (saco tecal), y por otro, directamente en el ventrículo cerebral. El acceso a la cisterna lumbar se consigue mediante punción lumbar (Fig 2) o en caso de tratamientos crónicos, mediante un catéter implantable a nivel del saco tecal y conectado a una bomba subcutánea a través de la que se realiza la administración (Fig 3). Para acceder al LCR a través del ventrículo se suele implantar un dispositivo temporal (Fig 4) o permanente.

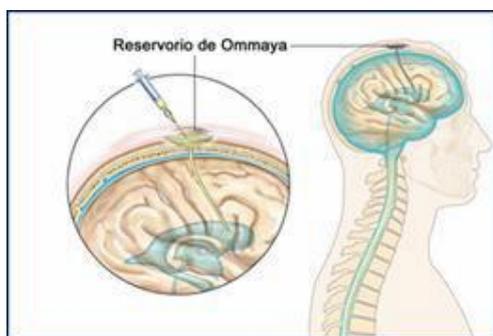


Fig.2

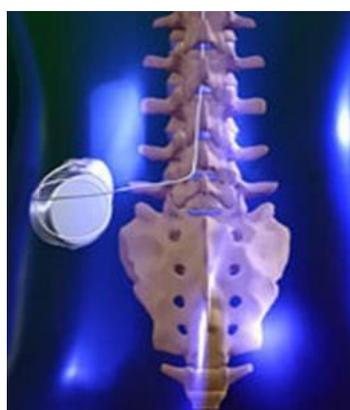


Fig.3

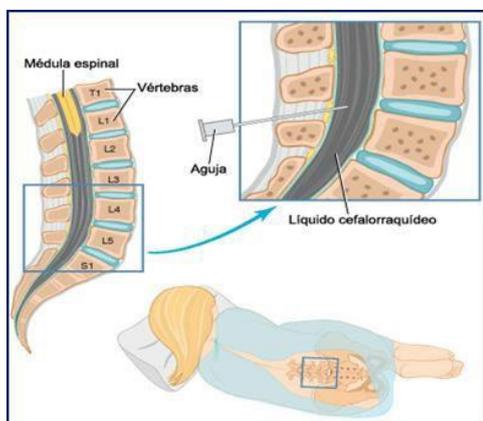


Fig.4

El uso de algunos anti infecciosos a nivel intraventricular se utiliza en casos de meningitis o ventriculitis severa que no ha respondido a tratamiento sistémico. El baclofeno y la morfina pueden administrarse mediante el sistema de bomba implantable mencionado anteriormente en casos crónicos de espasticidad y dolor respectivamente. En casos de afectación neoplásica del sistema nervioso central también se utiliza la vía lumbar o intraventricular para la administración de quimioterapia y, en algunos casos de hemorragia intracerebral, pueden administrarse vía intraventricular fármacos activadores del plasminógeno.

## 2. CONSIDERACIONES EN LA FORMULACIÓN <sup>(3,4,5,6)</sup>

El LCR tiene una composición y capacidad tampón diferente al plasma sanguíneo, lo que hace necesario que a la hora de formular un medicamento, para administrar en LCR, debamos tener en cuenta diferentes aspectos como la osmolaridad, pH o excipientes.

Características físico-químicas del LCR	
• Aspecto:	cristalino
Osmolaridad: 281mOsm/L	
• Densidad:	1,0005-1,0007
g/mL	
• pH:	7,27-7,37
• Celularidad:	< de 3-5 células/mL
• Proteínas:	20-40 mg/100 mL (básicamente albúmina)
• Electrolitos:	
Na+: 117-137 mEq/L (aproximadamente igual que el plasma)	
Cl-: 113-127 mEq/L (15% más que el plasma)	
K+: 2,3-4,6 mEq/mL (40% menos que el plasma)	
Glucosa: 30% menos que el plasma	

### Vehículos

El LCR es esencialmente una solución de electrolitos que contiene bicarbonato como tampón, con un contenido proteico menor que el plasma (0,04% versus 7%) y con otros componentes como glucosa, ácido úrico, urea y linfocitos.

Se han descrito algunos vehículos que pueden utilizarse en la administración intratecal de fármacos, entre los que destacamos la solución de Elliot B, el ringer lactato y el suero fisiológico. Algunas fuentes bibliográficas citan al propio LCR como vehículo para la administración de fármacos vía intratecal, facilitando la distribución de los mismos tras su reinyección. No se recomienda utilizar suero glucosado como vehículo, ya que la determinación de glucosa puede utilizarse como prueba diagnóstica en infecciones del LCR y una fuente externa de glucosa podría afectar al resultado de la analítica.

### Osmolaridad

La osmolaridad de un fármaco puede tener consecuencias en la seguridad asociada a la administración intratecal. La osmolaridad del LCR es de 281 mOsm/L. Las soluciones hiperosmolares pueden inducir polidipsia y el desarrollo del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. En cambio, las soluciones hipoosmolares pueden contribuir a la aparición de edema cerebral.

## pH

En el LCR el sistema tampón más importante es el sistema bicarbonato-dióxido de carbono, pero cabe destacar que la capacidad de tamponar es mucho menor que la de la sangre, debido a la dificultad que presentan los iones hidrogeno en difundir a través de la barrera hematoencefálica. Por este motivo, cambios en el pH al administrar sustancias ácidas o básicas puede tener consecuencias clínicas. La administración de fármacos ácidos se ha asociado, en algunos casos, a la aparición de convulsiones e hiperestesia. La mayoría de preparados intratecales tienen un pH entre 5 y 9.

## Volumen

El volumen y la velocidad de administración, si no son los adecuados, pueden incrementar el riesgo de daño tisular cerebral. El volumen de LCR no aumenta de manera proporcional con la edad y el peso del paciente. La tabla 18 recoge el volumen de LCR estimado en pacientes adultos y pediátricos.

Tabla 18. Volúmenes LCR en diferentes poblaciones

	Volumen LCR (ml)
Adultos	130 +/- 30 mL
Niños mayores	100 +/- 20 mL
Niños pequeños	80 +/- 20 mL
Lactantes	50 +/- 10 mL

El volumen de fármaco administrado por vía intratecal suele ser de 2 a 5 mL, tanto en niños como en adultos. En líneas generales, se considera seguro administrar volúmenes pequeños (< 3 mL) en 1-2 minutos. No se recomienda una administración más lenta porque se incrementa el riesgo de infección debido a una mayor exposición del cateter de infusión.

## Excipientes

Algunos conservantes y antioxidantes han demostrado ser neurotóxicos, por lo que es importante tenerlos en cuenta y evitarlos, como el **alcohol bencílico**, el **clorobutanol** y el **metabisulfito sódico**. Otros, como los parabenos, no han demostrado su seguridad por vía intratecal. Por este motivo, se recomienda la ausencia de conservantes, antioxidantes y solubilizantes en la elaboración de preparados intratecales.

También debemos tener en cuenta que hay fármacos que presentan toxicidad en el SNC independientemente del pH, osmolaridad o volumen de administración. Algunos ejemplos son la penicilina G, cloxacilina, ampicilina, gentamicina y ciprofloxacino, que provocan convulsiones cuando alcanzan concentraciones elevadas en el SNC.

Como resumen, los preparados para administrar por vía intratecal deben ser:

- Estériles y apirógenos, por lo que se deben elaborar en cabinas de flujo laminar horizontal o vertical según el tipo de preparado, a partir de productos estériles.
- Libres de partículas sólidas. Debemos asegurarnos que el fármaco es soluble a la concentración y pH del preparado, y filtrar la solución a través de filtros esterilizantes de 0,22 micras, siempre que sea posible.
- Isoosmóticos con el LCR (281 mOsm/mL).
- pH lo más cercano posible al del LCR (7,27-7,37).
- Volumen entre 2-5 mL.

- Sin conservantes, antioxidantes o agentes solubilizantes.
- Para mantener la mayor asepsia hasta su administración se recomienda acondicionar, dentro de la CFL, la preparación en una bolsa estéril.

### 3. GUÍAS Y RECOMENDACIONES

La Farmacopea Americana , y el National Formulary no hacen ninguna mención especial a las preparaciones intratecales. La Farmacopea Europea solo describe que el límite permitido de endotoxinas bacterianas de una preparación depende del producto y la vía de administración, siendo la vía intratecal la que presenta un límite más restrictivo debido a su mayor toxicidad en caso de contaminación. Se ha visto en animales, que la cantidad de endotoxinas necesaria para producir fiebre por vía endovenosa es 1000-4000 veces superior que la necesaria por vía intratecal.

La Farmacopea Británica , indica que los productos estériles utilizados para las preparaciones intratecales deben ser envasados en contenedores de un solo uso, preferiblemente ampollas de vidrio, y no contener ningún conservante. Las presentaciones en polvo liofilizado deben ser reconstituidas inmediatamente antes de su uso, y el pH recomendado debe estar entre 7 y 7,6.

La Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria (GBPP) , clasifica las preparaciones intratecales como de alto riesgo, limitando al máximo su plazo de validez una vez preparadas. Se definen como de alto riesgo aquellas preparaciones en las que la posibilidad de que se produzca una contaminación es alta y/o las consecuencias de un posible error de preparación pueden ser graves para el paciente.

#### Bibliografía:

1. VanSchaeybroeck P, et al. Intrathecal baclofen for intractable cerebral spasticity: a prospective placebo-controlled, double blind study. *Neurosurgery* 2000;46:603-9.
2. Kumar K, Hunter G, Demeria DD. Treatment of chronic pain by using intrathecal drug therapy compared with conventional pain therapies: a cost-effectiveness analysis. *J Neurosurg.* 2002 Oct;97(4):803-10.
3. Cradock JC, Kleinman LM, Davignon JP. Intrathecal injections-a review of pharmaceutical factors. *Bull Parenter Drug Assoc.* 1977;31(5):237-47.
4. Cook AM, Mieure KD, Owen RD, Pesaturo AB, Hatton J. Intracerebroventricular administration of drugs. *Pharmacotherapy* 2009;29(7):832-45.
5. Gil Luján G, Clemente Bautista S, Oliveras Arenas M, Cabañas Poy MJ, Hidalgo Albert E. Dosificación de fármacos en administración cerebrospinal 2005;29:185-90.
6. Luer MS, Hatton J. Vancomycin administration into the cerebrospinal fluid: a review. *Ann Pharmacother* 1993;27:912-21.
7. The United States Pharmacopeial Convention. *United States Pharmacopeia for Pharmaceutical Compounding Sterile Preparations* 2008, Chapter 797.
8. The ASHP Discussion Guide on United States Pharmacopeia compounding sterile preparations.
9. *European Pharmacopoeia*, 8th Edition. Enero de 2014.
10. *British Pharmacopeia*, 2015.
11. 11 Sterilisation And Disinfection *Pharmaceutical Monographs* T. D. Whittet, W. B. Hugo, G. R. Wilkinson Elsevier, 22 Oct. 2013.
12. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Junio 2014. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf> Consultado a 15 de junio de 2016.

### MANIPULACIÓN DE MEDICAMENTOS PELIGROSOS NO ESTÉRILES (parte I)

(Volúmen 8 Nº1, ENERO-ABRIL 2018)

La publicación del documento del INSHT sobre “medicamentos peligrosos” supone un reto, tanto cualitativo como cuantitativo, para los servicios de farmacia hospitalaria, especialmente en todo lo referente a las áreas de elaboración. Nadie puede obviar que cumplir el documento técnico del INSHT supone que numerosas manipulaciones de medicamentos que hasta ahora se realizaban en planta, deben ser realizadas en unas condiciones de seguridad que difícilmente se pueden cumplir fuera de unos laboratorios especializados y dependientes del servicio de farmacia. Si bien la preocupación del INSHT es la seguridad del trabajador, no debemos olvidar que las recomendaciones sobre seguridad del paciente en lo referente a la manipulación de medicamentos en establecimientos sanitarios (GBPP, Resoluciones Consejo Europa...) suponen también un incremento considerable de la actividad en los laboratorios de los servicios de farmacia. Para cumplir ambos objetivos – seguridad del trabajador y seguridad del paciente – y poder asumir el incremento de la actividad que esto supone, muchos servicios de farmacia se están viendo obligados a reconsiderar y adaptar sus circuitos e instalaciones.

Dado que en el pasado la mayor parte de los tratamientos de oncología eran por vía parenteral, los servicios de farmacia de los hospitales disponen de unas instalaciones mínimas - frecuentemente subóptimas - para la manipulación de medicamentos peligrosos estériles. Sin embargo, no puede decirse lo mismo para la manipulación de los no estériles, cuya incorporación en la práctica clínica ha aumentado en la última década.

Aunque varias sociedades consideran posible, que no recomendable, emplear las mismas cabinas de seguridad biológicas (CSB) para estériles que para no estériles, la carga de trabajo habitual en los hospitales hace que esta opción no sea operativa. La manipulación de material no estéril en una CSB utilizada principalmente para estériles, obliga a realizar un proceso de limpieza y desinfección una vez terminado la manipulación. Estos procesos generarían demasiados tiempos muertos en los que no se podría utilizar la CSB, por lo que la productividad del área bajaría drásticamente, y no sería aplicable en la mayoría de hospitales.

Por supuesto, existe la posibilidad de destinar una CSB – especialmente una de clase I - o una de clase II o clase III como un aislador para el uso exclusivo de medicamentos peligrosos no estériles; no obstante, la USP 800 contempla una tercera posibilidad de más fácil instalación y con costes de adquisición y mantenimiento menores: lo que denomina Containment Ventilated Enclosed (CVE) que podría traducirse como “Recintos o vitrinas de contención por ventilación”, o “recintos de contención ventilados”. Estos equipos son vitrinas de laboratorio que utilizan un sistema de extracción que consta de los cuatro elementos básicos: campana, conducto, depurador y ventilador necesarios para que el aire circule a un caudal establecido venciendo la pérdida de carga del sistema. Ello permite capturar, contener, y eliminar los contaminantes transportados por el aire a través de filtros HEPA y evitar su liberación en el ambiente de trabajo y/o en el medio ambiente. Aunque alternativamente se denominan también cabinas, el INSHT mantiene la denominación de vitrina tal y como se establece en la UNE-EN-14175.

El INSHT tiene publicadas varias Notas Técnicas de Prevención [NTP-677](#), [NTP-672](#), [NTP 646](#) sobre vitrinas de laboratorio, extracción localizada en el laboratorio y requerimientos para un buen funcionamiento, respectivamente. La [NTP-1055](#) se centra en la utilización de vitrinas de recirculación, que recirculan el aire a través de filtros. Este tipo de vitrinas tienen la ventaja de tener poco impacto sobre la ventilación general (extracción y aportación de aire).

Para un funcionamiento correcto hay que evitar cualquier corriente de aire superior a 0,2 m/seg a menos de 40 cm de su parte frontal. La seguridad del manipulador en este tipo de vitrinas depende del control perfecto de la filtración de los contaminantes a través de un procedimiento estricto de control con especial atención a la colmatación de los filtros HEPA. Si la manipulación produce gases/vapores deberían incorporar un filtro de carbón activado o carbón activo como mecanismo de adsorción, en cuyo caso deben garantizar la ausencia de desorción. Además, en la saturación de un filtro de carbón activo no ocurre el fenómeno de colmatación, sino que esta saturación se traduce en la emisión al aire del contaminante no retenido en el filtro. Se recomienda asegurarse de la conformidad del producto con la norma francesa NF X 15- 211:2009. Esta norma define como criterios relativos a la velocidad de aire en la parte frontal entre 0,4 m/seg y 0,6 m/seg cuando la parte frontal es fija y superior a 0,4 m/seg cuando la parte frontal es móvil.

Las normas técnicas existentes proporcionan recomendaciones precisas sobre la disminución de la apertura frontal y la velocidad de entrada del aire que permitan mantener el objetivo de asegurar un adecuado grado de protección para el trabajador. Así, por ejemplo, se recomienda en vitrinas con apertura frontal menor de 20 cm una velocidad del aire mínima de 0,4 m/seg y máxima de 1 m/seg, ya que, velocidades superiores a 1 m/seg dan lugar a turbulencias y posibles retornos de aire con lo que disminuiría el grado de protección proporcionado por la cabina.

Como es de suponer, no todas las vitrinas de laboratorio pueden considerarse válidas para la manipulación de medicamentos peligrosos no estériles. En concreto, la USP 800 establece para las CVE y las salas donde se instalen la obligatoriedad de reunir unos requisitos cuando se manipulan formas farmacéuticas con riesgo de producir partículas, aerosoles o gases, pero no se requieren si sólo se manipulan formas farmacéuticas íntegras.

Requerimientos establecidos en USP 800 respecto a las cabinas:

- CVE (evaluados con la norma ASHRAE 110), las CSB clase I, clase II o clase III también están permitidas.
- Se aceptan las CVE con ventilación externa mediante extracción del aire al exterior a través de filtro HEPA o CVE con recirculación del aire al entorno mediante filtros HEPA redundantes en serie, pero sólo si se manipulan MP no volátiles.

Requerimientos establecidos en USP 800 respecto al entorno de las cabinas:

- La sala donde se ubican las cabinas es preferible que también tengan ventilación externa.
- La sala de elaboración debe mantener una presión negativa entre 0,01-0,03 pulgadas de columna de agua (0,02-0,06 mmHg), al igual que obliga cuando se manipulan MP estériles.
- Si la cabina se sitúa en una sala de elaboración con clasificación ISO 7 debe mantenerse un mínimo de 30 recambios de aire por hora de aire filtrado HEPA y una presión positiva de 0,02 pulgadas de columna de agua en todas las áreas adyacentes no clasificadas.
- Si la cabina se sitúa en una sala no clasificada se asegurará igualmente la misma presión negativa (0,01-0,03 pulgadas de columna de agua) pero respecto a todos los espacios adyacentes, con un mínimo de 12 recambios de aire por hora.

## MANIPULACIÓN DE MEDICAMENTOS PELIGROSOS NO ESTÉRILES (parte II)

(Volúmen 9 N°1, 2019)

En términos de exposición ocupacional, un Medicamento Peligroso (MP) es un agente que contiene algún principio activo cuya toxicidad inherente representa un riesgo para la salud del personal que va a manipularlo.

Los MP se clasifican, según la agrupación realizada por el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), en tres grupos:

- MP Grupo 1. Medicamentos antineoplásicos.
- MP Grupo 2. Medicamentos que cumplen al menos uno de los siguientes criterios: teratogenicidad u otra toxicidad para el desarrollo; toxicidad en órganos a dosis bajas; genotoxicidad; nuevos medicamentos con perfiles de estructura y toxicidad similar a medicamentos existentes que se clasificaron como peligrosos según los criterios anteriores.
- MP Grupo 3: medicamentos que presentan riesgo para el proceso reproductivo activo que pueden afectar a hombres y mujeres que están intentando concebir de forma activa, y mujeres embarazadas y/o en periodo de lactancia. No comportan riesgo para el resto del personal. <sup>(1-3)</sup>

Desde los Servicios de Farmacia hospitalarios se debe garantizar que la manipulación de MP por parte del personal sanitario se realice de la forma más segura posible.

La preparación y administración suponen dos de los puntos más críticos dentro del circuito de utilización del medicamento. Actualmente, en relación a la manipulación de MP *estériles* existen diferentes tipos de sistemas cerrados que aseguran que no existe cesión de partículas al entorno y con ello se asegura la protección del manipulador y del ambiente. Sin embargo, ¿existe un equivalente para la manipulación de MP *no estériles*?

Según el documento de “Recomendaciones para la preparación de medicamentos peligrosos: elaboración, manipulación y reacondicionamiento” del Servicio Madrileño de Salud (SERMAS), las actividades de mayor riesgo en relación a los MP no estériles incluyen las operaciones de reconstitución y transferencia, fraccionamiento, trituración o dispersión de comprimidos, elaboración de fórmulas magistrales y reacondicionamiento de medicamentos. <sup>(4)</sup>

Este tipo de operaciones debe realizarse en Cabinas de Seguridad Biológica (CSB) o recintos de contención ventilados (Contained Vetilated Enclosure) para los MP de los grupos 1 y 2, siendo las CSB II y los aisladores opciones válidas, además de utilizar los equipos de protección individual (EPIs) correspondientes. Los MP no estériles del grupo 3 no precisan precauciones de manipulación salvo si el personal está en situación de riesgo reproductivo, en cuyo caso debe contactar con el Servicio de Prevención de Riesgos Laborales (SPRL).

A efectos prácticos, debe evitarse en la medida de lo posible la trituración, optando por formas farmacéuticas líquidas cuando estén disponibles o por la disolución o dispersión del comprimido o cápsula en agua, siempre y cuando exista información que recomiende dicha práctica. <sup>(5)</sup>

Cuando la única opción sea triturar el comprimido para asegurar la correcta administración del medicamento, existen cada vez más dispositivos comercializados que proporcionan una mayor protección a la hora de realizar estas operaciones de mayor riesgo, no siendo dichos dispositivos verdaderos sistemas cerrados.

A continuación se presentan ejemplos de dispositivos disponibles en el mercado para la manipulación de MP no estériles:

- **RX CRUSH® (tritador de medicamentos) / Bolsa de 50 ml adaptada a jeringa Enfit® (6)**

Se trata de un sistema sellado que pulveriza los comprimidos a través de su acción de aplastamiento y rodamiento. Se trituran los comprimidos dentro de la bolsa, insertar líquido, disolver o dispersar el polvo, cargar en jeringa, desconectar y administrar.



Bolsa de 50 ml adaptada a Jeringuilla ENFit®

- **Jeringa trituradora de comprimidos**

Sirve para aplastar, licuar y administrar medicamentos sólidos en una operación continua. El sistema permite colocar los medicamentos en la jeringa, aplastándolos girando el émbolo en la jeringa. A continuación, se aspira líquido, se agita la jeringa para mezclar el medicamento con el líquido y luego se dispensa en forma licuada.



- **Bolsa Trituración de Comprimidos**

Bolsas de polietileno para triturar comprimidos.

Listas para rasgar y retirar la tira de bolsa perforada para vaciarla fácilmente desde la parte inferior. Las guías del fondo de la bolsa en forma de embudo hacen que el medicamento de la bolsa no se atasque en las esquinas y deje residuos.

Las bolsas de polietileno duraderas mantienen el comprimido en su lugar durante la trituración y ayudan a prevenir la contaminación cruzada.



- **Tapones anti-derrame**

Tapón obturador con auto-sellado de seguridad que ayuda a prevenir la evaporación, los derrames y la contaminación. Tiene una pestaña de seguridad que vuelve a su estado original una vez se retira la jeringa oral. Estos tapones obturadores se pueden usar en combinación con el tapón del frasco original.



- ***Geles para facilitar la deglución***

Otras opciones posibles en casos de disfagia incluyen productos sanitarios en forma de gel oral. Actúan como lubricantes pensados para facilitar la deglución de sólidos sin necesidad de triturar.



#### **Bibliografía:**

1. NIOSH 2016. Listado de antineoplásicos y otros medicamentos peligrosos en el ámbito sanitario. [https://www.cdc.gov/niosh/topics/antineoplastic/pdf/hazardous-drugs-list\\_2016-161.pdf](https://www.cdc.gov/niosh/topics/antineoplastic/pdf/hazardous-drugs-list_2016-161.pdf)
2. Documento técnico 87:1:16 Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. Septiembre 2016.
3. InfoMep. Información para trabajadores sanitarios sobre medicamentos peligrosos. Consultado en: <http://infomep.inssbt.es/>
4. Documentos de recomendaciones de trabajo del SERMAS. Recomendaciones para la preparación de medicamentos peligrosos: elaboración, manipulación y reacondicionamiento.
5. Alonso Pérez L, Gomis Muñoz P, Ferrari Piquero JM. Dispersión de comprimidos de medicamentos peligrosos como forma segura de administración en unidades de hospitalización. Rev. OFIL 2018; 28:23-27.
6. RX CRUSH®. Consultado en: <http://tacklen.com/wp-content/uploads/2018/12/RX-CRUSH-0309.pdf>.

NOTA: en el momento de la edición de este Boletín está a punto de publicarse una nueva edición de la Lista NIOSH, por lo que algunos contenidos de este artículo pueden quedar desfasados.

#### COORDINADORES:

Nieves Vila Clerigués

Carmela Dávila Pousa

Carmen López Cabezas

#### AUTORES DE LOS CONTENIDOS SELECCIONADOS:

J. Abellán Ruiz

José María Alonso Herreros

Carme Cañete Ramírez

Ana C. Cercós Lleti

Carmela Dávila Pousa

Pilar Flox Benítez

Marta García Palomo

Pedro García Salom

Jorge Hernández Magdalena

Carmen López Cabezas

Beatriz Ramos Martínez (Revisora)

Ana M<sup>a</sup> Martín de Rosales Cabrera

Sònia Terradas Campanario

Silvia Vázquez Blanco

Nieves Vila Clerigués

#### AGRADECIMIENTOS:

A todos los colaboradores que de forma altruista enriquecieron el Boletín con sus aportaciones y ayudaron a la difusión del conocimiento en la preparación de medicamentos en el ámbito hospitalario.

Editado por:

Grupo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Calle Serrano, 40 – 2º Dcha. 28001 Madrid

