

HOW

TO

Farmacotecnia

VOL 1 N° 1. ENE-MAR 2021

- Estabilidad de fraccionados de aflibercept para administración intravítrea
- Compatibilidad parabenes-sorbitol
- Periodo de validez microbiológico en mezclas de citostáticos
- Colirio de atropina 0,05% para el tratamiento de la miopía en niños
- Colirio de insulina y m-cresol
- Filtración en la elaboración de jeringas intravítreas
- Cefuroxima intracamerular
- Elaboración a terceros



COORDINADORES

Pilar Flox Benítez
Marta García Palomo
Berta Montero Pastor

AUTORES DE ESTE NÚMERO

Silvia Berisa Prado
Carmela Dávila Pousa
Pilar Flox Benítez
Marta García Palomo
Ana María Martín de Rosales Cabrera
Virginia Puebla García

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

Calle Serrano, 40 – 2º Dcha.

28001 Madrid

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

Email: sefh@sefh.es

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

ISSN 2792-2723

HOW TO:

ESTABILIDAD DE FRACCIONADOS DE AFLIBERCEPT PARA ADMINISTRACIÓN INTRAVÍTEA

Pregunta

Siguiendo la matriz de riesgo de la GBPP, en nuestro servicio de farmacia damos una estabilidad de 9 días a los fraccionados de aflibercept de administración intravítrea pero existe bibliografía que sustenta su conservación hasta 4 semanas. ¿Puede aumentarse el periodo de validez?

18/01/2021

Respuesta

Respecto a la pregunta del periodo de validez de aflibercept intravítreo desde el Grupo de Farmacotecnia os recordamos que la decisión del periodo de validez final de los preparados se deben analizar caso a caso y se deben conocer ambas:

1- La estabilidad fisicoquímica y biológica de los estudios publicados en revistas de impacto, Stabilis o Trissel, HPLC, etc.

2- El periodo de validez microbiológico según la matriz de riesgo para preparaciones estériles y según las características de elaboración en vuestro centro: pasos en la preparación, tamaño del lote, tipo de cabina y sala blanca, distribución interna o externa al hospital, etc.

En el caso de nuestro proceso de preparación en nuestro hospital que preparamos lotes de 12 unidades para uso interno del hospital le asignamos riesgo medio y como decisión final 9 días conservados en nevera en bolsa estéril autosellable con foto protección cerrada en cabina. Es verdad que gastamos un gran volumen de intravítreas y las preparamos varias veces a la semana para que se gasten en 3-7 días como mucho.

La estabilidad fisicoquímica y biológica de aflibercept precargado en jeringa puede llegar hasta 28 días según los estudios y sí se podría aumentar el periodo de validez a estas 4 semanas siempre que:

- El proceso de preparación se realice en CFLH y sala blanca.
- Los manipuladores y el proceso de preparación hayan sido validados con una prueba de validación con medio TSB para ese nivel de riesgo.
- Se cumplan los controles microbiológicos de huellas dactilares, superficies y ambiente estéril en la cabina.
- Se realice un control de esterilidad final de una muestra del lote siguiendo las directrices de la farmacopea para validar el proceso. Estos estudios a largo plazo se pueden parametrizar para hacerlos de forma alterna.
- El tamaño del lote, el proceso de preparación y distribución se mantenga en el mismo nivel de riesgo.

Estos son los pasos para poder aumentar el periodo de validez en esta y algunas preparaciones siempre para poder cubrir las necesidades de nuestro servicio.

En el caso de externalizar o aumentar la producción hay que revisar las condiciones ya que en algunos casos puede ser exigible aumentar los controles y el nivel de garantía de calidad.

Podéis encontrar más información en la GBPP, en los boletines de Farmacotecnia de control de esterilidad y en las diversas sesiones y cursos DPC de la SEFH.

Bibliografía

1. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Junio 2014

2. Boletín Farmacotecnia. Vol 4, N°2. Mayo-Agosto 2014

Ana María Martín de Rosales Cabrera

22/01/2021



HOW TO:

COMPATIBILIDAD PARABENES-SORBITOL

Pregunta

Estamos revisando algunas guías de elaboración de soluciones y suspensiones orales y nos ha surgido la duda sobre la compatibilidad de algunos excipientes. Según el Handbook of Pharmaceutical Excipients (6a edición) son incompatibles Nipagin®/Nipasol® con sorbitol y hemos detectado que en alguna de nuestras preparaciones se mezclan estos componentes (entre ellas, hidralazina 10 mg/mL e isoniazida 50 mg/mL). ¿Se sabe si esta incompatibilidad puede alterar la estabilidad de la preparación? ¿Es preferible utilizar alternativas con "vehículos listos para usar"?

29/01/2021

Respuesta

La interacción entre polioles (entre los que se encuentra el sorbitol y el glicerol) y conservantes tipo parabenes ha sido demostrada en varios estudios. (1,2,3) La interacción se debe a reacciones entre el grupo hidroxilo del poliol y el parabeno de la formulación, generándose subproductos de trans-esterificación. Esta degradación ocurre a altas temperaturas y a pH alcalino.

Es importante documentar y validar la estabilidad de fórmulas que contengan esos excipientes. En el Grupo de Farmacotecnia, hemos podido comprobar la estabilidad de estas fórmulas con estos excipientes bajo determinadas condiciones:

Con respecto a Hidralazina, se llevó a cabo un estudio de estabilidad físicoquímica siguiendo las recomendaciones de las guías ICH, así como microbiológico siguiendo las especificaciones de USP-34, referente al Examen Microbiológico de Productos No Estériles. Las condiciones a estudiar eran tres: en refrigeración (2-8°C), a temperatura ambiente (25±2°C) y a 40 °C, todo ello durante 90 días.

Se escogió para ello la fórmula a 10 mg/ml, con sorbitol y agua conservante sin

propilenglicol (que contiene parabenes), basándonos en la publicada en la USP, que le asignaban 30 días de caducidad, probablemente por falta de estudios. En nuestro estudio pudimos asignar finalmente un periodo de validez de 60 días en nevera y 30 días una vez abierto el envase. En esta fórmula el pH debe estar entre 3-5. Esta fórmula está en proceso de revisión final para publicación en el Formulario Nacional.

Lo mismo sucedió con isoniazida, se llevó a cabo un estudio de estabilidad bajo las mismas condiciones planteadas que con hidralazina. Demostró ser estable durante 60 días en nevera (30 días una vez abierto el envase), y el pH debe estar comprendido entre 6-7. Esta formulación ha sido recientemente publicada en el Formulario Nacional.

No es extraña la interacción de excipientes conservantes con otros excipientes presentes en las formulaciones orales. En Trissel también se documenta la interacción de los parabenes con excipientes tan comunes como carmelosa sódica, ya que pueden adsorberse a los mismos reduciéndose la efectividad antimicrobiana.

También es importante tener en cuenta que determinados excipientes conservantes pueden afectar incluso a la estabilidad físicoquímica del principio activo. Esto nos sucedió en el estudio de estabilidad de clonidina, en que utilizamos como conservante sorbato potásico: Las formulaciones que no contenían conservante fueron estables durante los 90 días de estudio en las tres condiciones de temperatura estudiadas. Sin embargo la presencia del conservante y las altas temperaturas favorecían el proceso de inestabilización de clonidina degradándose a los 10 días de estudio.

Por todas estas razones, es fundamental llevar a cabo no solo la validación galénica no estudiar la estabilidad de las formulaciones, con el fin de caracterizar todos estos aspectos que pueden influir y condicionar la estabilidad de la formulación final.



HOW TO:

COMPATIBILIDAD PARABENES-SORBITOL

Bibliografía

1. Hensel A, Leisenheimer S, Müller A, Busker E, Wolf-Heuss E, Engel J. Transesterification reactions of parabens (alkyl 4-hydroxybenzoates) with polyols in aqueous solution. *J Pharm Sci.* 1995 Jan;84(1):115-8. doi: 10.1002/jps.2600840126. PMID: 7714732.

2. Ma M, DiLollo A, Mercuri R, Lee T, Bundang M, Kwong E. HPLC and LC-MS studies of the transesterification reaction of methylparaben with twelve 3- to 6-carbon sugar alcohols and propylene glycol and the isomerization of the reaction products by acyl migration. *J Chromatogr Sci.* 2002 Mar;40(3):170-7. doi: 10.1093/chromsci/40.3.170. PMID: 11954655.

3. Thompson MJ, Fell AF, Clark BJ, Robinson ML. LC studies on the potential interaction of paraben preservatives with sorbitol and glycerol. *J Pharm Biomed Anal.* 1993 Mar;11(3):233-40. doi: 10.1016/0731-7085(93)80202-c. PMID: 8518323.

Marta García Palomo

01/02/2021



HOW TO:

PLAZO VALIDEZ MICROBIOLÓGICO EN MEZCLAS DE CITOSTÁTICOS

Pregunta

"Estamos revisando y tratando de ampliar la el plazo de validez de mezclas de las cuales disponemos en stock como Metotrexato y Ganciclovir.

En muchas ocasiones la estabilidad fisicoquímica se reduce por la influencia de la validez microbiológica según matriz de riesgo (tratándose de citostáticos mayoritariamente a 9 días refrigerado / 30 h a temperatura ambiente). Si se desea ampliar este periodo se remite a la siguiente cita:

"En aquellos casos en los que un servicio de farmacia realice preparaciones estériles de stock en número superior al establecido o asigne plazos de validez superiores a los establecidos sin disponer de la justificación documental deberá realizar el test de esterilidad del producto terminado por cada lote fabricado".

Hemos encontrado un artículo publicado recientemente en la EJHP (<https://ejhp.bmj.com/content/27/4/209>) que incluye estudios microbiológicos de la producción de lotes de Ganciclovir a través del robot APOTECA®.

Entendemos que si un centro amplía periodo de validez microbiológica en base a sus instalaciones y condiciones de trabajo no implica que se pueda extrapolar a cualquier centro.

Si cada servicio hemos de comprobar la ausencia de crecimiento microbiológico nos surgen las siguientes dudas:

Los volúmenes de muestreo para ensayo de esterilidad según Farmacopea son bastante elevados (teniendo en cuenta el importe de los citostáticos) además requiere que sea el 10% del medio de cultivo (utilizando TSB en frascos de cientos de mL o incluso L) ¿Se podría asumir que un volumen inferior de muestreo fuese representativo? El estudio citado menciona un test rápido donde únicamente cultiva 2 y 8 mL de una

solución de 250 mL de Ganciclovir en un medio de cultivo BD BACTEC de 40 mL.

¿Se debería realizar idoneidad del método para comprobar que no hay inhibición de crecimiento bacteriano? (con lo que supone manejar microorganismos viables en cabina de preparación o que el Servicio de Microbiología manipule citostáticos).

Teniendo en cuenta el incremento de estudios publicados que permiten ampliación del periodo de estabilidad fisicoquímica, la elaboración de lotes de mezclas citostáticas empleando Dose-banding y futuros posibles retos..., nos gustaría poder llevar a cabo una optimización de los recursos sanitarios garantizando la seguridad del paciente.

08/02/2021

Respuesta

Desde el Grupo de Farmacotecnia queremos aclarar algunos puntos al respecto de asignación de periodos de validez.

De nuevo hay algunos aspectos muy importantes. La matriz de riesgo tiene como principal objetivo clasificar las mezclas en riesgo alto medio y bajo para establecer qué nivel de calidad en la preparación hay que aplicar, especialmente para dejar muy claro que se puede preparar en planta y que debe prepararse en cabina en sala blanca centralizado en el SERVICIO DE FARMACIA. Ese era el objetivo principal de la resolución del consejo de Europa para la gestión de riesgos y a lo que estamos obligados. Es decir que nadie prepare un citostático, una intratecal, una mezcla de varios medicamentos una intravítrea o NPT fuera de Farmacia y que se preparen siempre en cabina de flujo laminar y sala blanca.

La asignación de periodos de validez es una herramienta añadida que se incorporó al análisis de riesgo de las mezclas para homogeneizar la variabilidad que había entre unos hospitales y otros, la práctica de guardar los picos de viales intactos, el



HOW TO:

PLAZO VALIDEZ MICROBIOLÓGICO EN MEZCLAS DE CITOSTÁTICOS

fraccionamiento y por supuesto ganar tiempo con la preparación con antelación que se une con la estandarización, Dose banding y abre el camino a la automatización eficiente.

En todas las fichas técnicas de los preparados estériles cuando los viales comerciales no tienen conservantes dicen que la estabilidad en uso es solo 8h, 12h o máximo 24 horas y si se prepara de forma aséptica en cabina de flujo laminar la responsabilidad es del servicio y manipulador y es ahí cuando decidimos dar luz y protocolizar la asignación de periodos de validez que no fuese solo la estabilidad fisicoquímica cuyos resultados en los estudios pueden ser muy variables y no tiene en cuenta el riesgo microbiológico. Además nos acogimos a los periodos de validez presentados por la USP 797 basados en la aproximación estadística y gestión de riesgos.

Hay que dejar claro que el objetivo principal es conseguir un respaldo para asignar periodos de validez que nos permitan cubrir nuestra actividad asistencial. Como bien comentas en el caso de los citostáticos clasificados de riesgo medio en la mayoría de las ocasiones tiene asignado una validez microbiológica de 9 días en nevera o 3 días a temperatura ambiente siempre que la estabilidad fisicoquímica lo respalde.

Las condiciones de preparación estéril que hay que cumplir siempre para poder trabajar de acuerdo a la GBPP y poder asignar los periodos de validez propuestos son:

- Que el proceso de preparación se realice en CFL y sala blanca.
- Que se cumplan los controles microbiológicos de huellas dactilares, superficies y ambiente estéril en la cabina de acuerdo a GBPP en el servicio de Farmacia en tus condiciones y con tu personal.
- Que los manipuladores y el proceso de preparación en tu centro hayan sido validados con una prueba de validación con

medio TSB para ese nivel de riesgo de simulación. Este estudio no se puede extrapolar tampoco y necesita realizarse en cada servicio de Farmacia en cada nivel de riesgo.

Hay que aclarar que la simulación TSB no es un test de esterilidad final de tu mezcla, es una prueba obligatoria para validar tu personal y tu cabina en todos los centros. Hay que realizarlo al menos 2 veces al año por cada manipulador y por cada nivel de riesgo. En el artículo que comentas de la EJHP lo realizan para validar la preparación en Dose banding con el robot aptoteca de 50 bolsas elaboradas con medio TSB y CINA 0,9% con este robot. El proceso debería simular los pasos que realizaría el robot para preparar bolsas de Ganciclovir es decir que el proceso tenga el mismo número de pasos, jeringas y pinchazos. Si vais a diseñar cualquier simulación con TSB es muy importante que este bien diseñado y que simules con TSB y salino el proceso y reproduzcas el volumen dentro de lo posible. En el caso de este artículo simula una preparación sencilla de añadir 125 ml de TSB en 125 ml de suero salino, no es el volumen específico para el Ganciclovir pero me imagino que si reproduce los pasos de la preparación. Han hecho una validación para una mezcla de bajo riesgo.

La validación con TSB permite que el propio servicio de Farmacia vea los resultados y controle por turbidez si hay crecimiento o contaminación. Si la mezcla permanece límpida no hay crecimiento microbiológico. Solo en caso de haberla se enviaría a Microbiología.

En el caso de querer aumentar el periodo de validez asignado a una preparación estéril por encima de los márgenes de la GBPP hay que cumplir que se realice un control de esterilidad final de una muestra del lote siguiendo las directrices de la farmacopea para validar el proceso. Estos estudios a largo plazo se pueden parametrizar para hacerlos de forma alterna.



HOW TO:

PLAZO VALIDEZ MICROBIOLÓGICO EN MEZCLAS DE CITOSTÁTICOS

En este punto os remitimos a la referencia de la farmacopea y un resumen en el boletín 2 2014 del grupo de farmacotecnia acerca de los test de esterilidad final de acuerdo al tamaño del lote y volumen del preparado.

Por lo que entiendo para una mezcla de Ganciclovir como la que comentas se necesitaría un 10% de volumen unos 25 ml de la mezcla ya hecha y llevarla a un medio de cultivo de al menos 250 ml, por ejemplo botes de medios TSB de 250 ml comerciales. La inoculación se haría en la propia cabina de Farmacia y se enviaría a microbiología que de la misma manera realizan el control del crecimiento de forma visual y solo si hay turbidez o precipitados es cuando pasan a sembrar el inculo.

El tamaño de tu lote en caso de Dose banding y el periodo máximo de validez que quieras asignar determinará el número de muestras que necesitas (para menos de 100 unidades es el 10% del lote) y según el periodo de validez que quieras aumentar los tiempos de muestreo se aumentarán aunque el cultivo del producto final es un test de 14 días. Si quieres aumentar la caducidad de 9 días que indica la GBPP a 14 días, 30 días o a 3 meses tendrás que realizar tus muestreos al final de cada periodo.

De nuevo insistimos que hay que organizar el trabajo de forma razonable. Es interesante mejorar la eficiencia en la preparación en Farmacia pero no podemos asumir riesgos. Si buscas periodos de validez largos de 3 meses o más para una mezcla de citostáticos preparada en lotes grandes, y cuya distribución sea amplia seguramente tengas que cumplir GMPs y tener numerosos controles e inspecciones en tu sala más allá de lo que solo indica la GBPP.

La caducidad fisicoquímica es importante pero debemos ser cautos en el nivel de garantía y riesgo que cada servicio necesita. Es preferible realizar varios lotes del mismo producto varias veces a la semana que preparar todo el lote de Ganciclovir Dose

banding una vez al mes.

En este sentido cada servicio debe evaluar sus condiciones pero en casos justificados y asignando periodos ajustados y razonables. Respecto a exponer a los servicios de laboratorio o microbiología, lo importante es hablar con ellos, coordinar los protocolos de ensayos de esterilidad, que conozcan el nivel de protección, EPIs que necesitan en la manipulación. Los servicios de laboratorio y micro están acostumbrados a manejar material de riesgo, muchos poseen aisladores y cabinas y ya determinan niveles de algunos citostáticos como metotrexato etc., pero lo mejor es coordinarse con ellos.

Esperamos haber resuelto las cuestiones de este tema que necesita consenso y responsabilidad.

Bibliografía

1. Boletín Farmacotecnia. Vol 4, N°2. Mayo-Agosto 2014

Ana María Martín de Rosales Cabrera
10/02/2021



HOW TO:

COLIRIO DE ATROPINA 0,05% EN EL TRATAMIENTO DE LA MIOPIA EN NIÑOS

Pregunta

Desde el Servicio de Oftalmología de nuestro centro nos solicitan la elaboración de colirio de atropina 0,05% como tratamiento tópico para la progresión de la miopía en niños. No encuentro datos de estabilidad de la elaboración para la concentración solicitada, por lo que me gustaría saber si alguno de vosotros la está elaborando y si tenéis algún dato de estabilidad

09/02/2021

Respuesta

El colirio de atropina ha sido consultado al grupo de Farmacotecnia en varias ocasiones, existiendo varias fórmulas en la bibliografía.

En cuanto a la concentración existen diferentes estudios, se debería valorar iniciar dosis mínimas e ir subiendo en función de respuesta y tolerancia:

Los resultados de los estudios ATOM1 y ATOM2 (1) muestran la eficacia de la atropina en la reducción de la progresión de miopía en niños, en cuanto a la concentración óptima utilizada, el estudio ATOM-2 demostró que Atropina 0,01% es la concentración más utilizada y con menos efectos adversos. El colirio de atropina utilizado en estos estudios contiene conservante (Cloruro Benzalconio 50%) al 0.02%. Aunque cada vez el uso de cloruro de benzalconio está más relegado por la toxicidad que puede producir en tratamientos crónicos.

Posteriormente se ha ratificado en diversos estudios la eficacia de esta concentración (0,01%), con una mejor tolerancia. (2,3)

Destacar que concentraciones de 0.02%, también han demostrado ser eficaces en la población infantil frente a la de 0,01%. (4) El último ensayo publicado, LAMP, en su fase 2, demostró la eficacia del 0,05%, frente

al 0,01%. (5)

En cuanto a la preparación, debemos de tener en cuenta que el pH de máxima estabilidad de atropina en solución es 3-4, ya que pH más neutros o básicos provocarían una hidrólisis más acelerada del principio activo, por lo que tendremos que conseguir formulaciones con PH bien tolerado y que permita una estabilidad duradera para su preparación.

La formulación recomendada y aprobada en estudios postautorización de la AEMPS, parte del colirio comercial diluido con NaCl 0,9%, elaborado en frascos de colirio de polietileno de baja densidad y conservado en nevera.

La estabilidad de esta fórmula sería de 7 días tras apertura, y según la GBPP si elaboramos esta fórmula será de riesgo bajo, por lo que podemos asignar un periodo de validez sin abrir y conservado en nevera de 14 días.

Existen estudios en la bibliografía de estabilidad físico química de hasta 6 meses, pero como ya sabéis, y se respondió esta semana por parte del grupo de Farmacotecnia, para asignar periodos de validez microbiológica superior a la GBPP, hay que hacer una serie de controles microbiológicos en el Servicio de Farmacia elaborador y asignar un periodo de validez adaptado a las condiciones de preparación del mismo, ver respuesta Listasefh enviada el 10 de Febrero por Ana María Martin de Rosales Cabrera.

Dentro de los 10 Temas candentes en oftalmología, fruto del convenio SEO-SEFH, que hemos escrito y próximamente se publicará, uno de los capítulos trata sobre la atropina.

Bibliografía

1. Chia A, Lu QS, Tan D. Five-Year Clinical Trial on Atropine for the Treatment of Myopia 2: Myopia Control with Atropine 0.01% Eyedrops. *Ophthalmology*. 2016



HOW TO:

COLIRIO DE ATROPINA 0,05% EN EL TRATAMIENTO DE LA MIOPIA EN NIÑOS

Feb;123(2):391-399. doi:
10.1016/j.ophtha.2015.07.004. Epub 2015 Aug
11. PMID: 26271839.

2.Guo L, Fan L, Tao J, Hua R, Yang Q, Gu H, Yu S, Li L, Zhao X. Use of Topical 0.01% Atropine for Controlling Near Work-Induced Transient Myopia: A Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Study. J Ocul Pharmacol Ther. 2020 Mar;36(2):97-101. doi: 10.1089/jop.2019.0062. Epub 2019 Dec 3. PMID: 31800355.

3.Zhao Y, Feng K, Liu RB, Pan JH, Zhang LL, Xu ZP, Lu XJ. Atropine 0.01% eye drops slow myopia progression: a systematic review and Meta-analysis. Int J Ophthalmol. 2019 Aug 18;12(8):1337-1343. doi: 10.18240/ijo.2019.08.16. PMID: 31456926; PMCID: PMC6694061.

4.Fu A, Stapleton F, Wei L, Wang W, Zhao B, Watt K, Ji N, Lyu Y. Effect of low-dose atropine on myopia progression, pupil diameter and accommodative amplitude: low-dose atropine and myopia progression. Br J Ophthalmol. 2020 Nov;104(11):1535-1541. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315440. Epub 2020 Feb 21. PMID: 32086237.

5.Yam JC, Li FF, Zhang X, Tang SM, Yip BHK, Kam KW, Ko ST, Young AL, Tham CC, Chen LJ, Pang CP. Two-Year Clinical Trial of the Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: Phase 2 Report. Ophthalmology. 2020 Jul;127(7):910-919. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.12.011. Epub 2019 Dec 21. PMID: 32019700.

Silvia Berisa Prado

15/02/2021



HOW TO:

COLIRIO DE INSULINA Y M-CRESOL

Pregunta

Nos solicitan desde el Servicio de Oftalmología la preparación de colirio de insulina, tema que ya ha sido reiteradamente consultado en este correo.

La duda que me surge es acerca de la especialidad de insulina empleada para su elaboración. Tanto el vial de Actrapid® como el de Humulina® Regular contienen m-cresol como excipiente. Para otras elaboraciones oftálmicas, como sucedía con el colirio de Interferon alfa 2 b, teníamos que adquirir a través de la aplicación de medicamentos extranjeros una especialidad de INTRON® A exenta de esta excipiente por atribuirle toxicidad a nivel ocular.

¿Qué especialidad estáis empleando para la elaboración del colirio de insulina?
¿Disponéis de estudios sobre la toxicidad atribuida al m-cresol y si es dependiente de la concentración?

15/02/2021

Respuesta

El cresol es un excipiente que se utiliza a una concentración del 0,15-0,3% como conservante antimicrobiano en formas farmacéuticas parenterales. Tiene un peso molecular de 108.14 g/mol y está disponible en forma de 3 isómeros: o-cresol, p-cresol y m-cresol.

Las reacciones de hipersensibilidad descritas en este excipiente son concentración y tiempo de exposición dependientes, si bien el m-cresol es el que menor toxicidad posee. En el caso concreto de toxicidad ocular, ensayos con animales describieron que al 5% el m cresol produjo toxicidad ocular grave, sin embargo, al disminuir a un 1%, no se produjeron daños oculares.

El uso de m-cresol en medicamentos como la insulina y análogos, no sólo se debe a sus propiedades conservantes sino también

como estabilizante de la propia molécula de insulina. De hecho, parece que la ausencia de este conservante aumenta la degradación de insulina, al menos en los análogos de insulina.

A la hora de elaborar fórmulas magistrales a partir de especialidades farmacéuticas ya comercializadas (por ausencia de principio activo), es importante analizar la totalidad de los excipientes que contienen y evitar, siempre que sea posible, aquellas que contengan excipientes con toxicidad descrita para la vía de administración a la que se va a administrar.

En el caso de no existir alternativas, hay que solicitar al laboratorio fabricante la composición cuantitativa de ese excipiente y finalmente evaluar y consensuar con el clínico el balance beneficio-riesgo de la eficacia de tratamiento con el posible riesgo de toxicidad por la exposición indirecta a estos excipientes.

Una vez hecho esto, si existen diferentes concentraciones dentro de una misma presentación, es preferible usar la de mayor concentración disponible, ya que el contenido de ese excipiente, a la hora de coger una fracción, por lo general será menor.

En la elaboración del colirio de insulina, se utiliza insulina regular. La especialidad Actrapid® 100 UI/mL en forma de viales, tiene una concentración de m-cresol de 3 mg/mL (0,3%), por lo que, al elaborar el colirio de insulina a una concentración 1 UI/mL, la concentración de m-cresol se reduce a 0,03 mg/mL (0,003%). Al dosificar en gotas, la cantidad de m-cresol en contacto con el ojo es muy pequeña.

La experiencia de nuestro servicio en la elaboración de este colirio empieza en octubre de 2019 y hasta enero de 2021, se han tratado a 105 pacientes con el colirio de Insulina 1 UI/mL. La duración de tratamiento media es alrededor de dos meses y el colirio ha sido bien tolerado por todos los pacientes. A pesar de haber informado a los



HOW TO:

COLIRIO DE INSULINA Y M-CRESOL

oftalmólogos/pacientes de la presencia de este excipiente en la composición del colirio, ningún paciente ha mostrado reacción de hipersensibilidad y a nivel tisular, no ha habido daño. A nivel clínico, en el caso de úlceras neurotróficas, se ha producido una resolución completa.

Estamos a la espera de aprobación de un estudio de estabilidad de colirio de insulina al 1 UI/mL, pero a nivel clínico, los resultados publicados por nuestro centro con este colirio en el defecto epitelial corneal son prometedores.

Bibliografía

1. Handbook of pharmaceutical excipients.- 5th ed. / edited by Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Siân C. Owen.

2. Pubchem.

3. ECHA.

4. Modi, K., Gadge, P., Jain, P., Pawar, S., Shah, R., Ingole, S., & Jain, R. (2019). Clinical challenges with excipients in insulin formulations and role of concentrated insulin. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 8(4), 821-826. doi:<http://dx.doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20191125>

5. Teska BM, Alarcón J, Pettis RJ, Randolph TW, Carpenter JF. Effects of phenol and meta-cresol depletion on insulin analog stability at physiological temperature. *J Pharm Sci*. 2014 Aug;103(8):2255-67. doi:10.1002/jps.24039. Epub 2014 Jun 6. PMID: 24909933.

6. Andersen A. Final report on the safety assessment of sodium p-chloro-m-cresol, p-chloro-m-cresol, chlorothymol, mixed cresols, m-cresol, o-cresol, p-cresol, isopropyl cresols, thymol, o-cymen-5-ol, and carvacrol. *Int J Toxicol*. 2006;25 Suppl 1:29-127. doi:10.1080/10915810600716653. PMID: 16835130.

7. Wang AL, Weinlander E, Metcalf BM, Barney NP, Gamm DM, Nehls SM, Struck MC. Use of Topical Insulin to Treat Refractory Neurotrophic Corneal Ulcers. *Cornea*. 2017 Nov;36(11):1426-1428. doi:10.1097/ICO.0000000000001297. PMID: 28742619; PMCID: PMC5633504.

8. Diaz-Valle D, Burgos-Blasco B, Gegundez-Fernandez JA, Garcia-Caride S, Puebla-Garcia V, Peña-Urbina P, Benitez-Del-Castillo JM. Topical insulin for refractory persistent corneal epithelial defects. *Eur J Ophthalmol*. 2020 Sep 21:1120672120958307. doi:10.1177/1120672120958307. Epub ahead of print. PMID: 32951459.

Virginia Puebla García
22/02/2021



HOW TO:

FILTRACIÓN EN LA ELABORACIÓN DE JERINGAS INTRAVÍTREAS

Pregunta

Quisiera saber qué filtro debe usarse en la elaboración de jeringas intravítreas (vancomicina por ejemplo). ¿Debe realizarse doble filtración esterilizante?

16/02/2021

Respuesta

En la filtración de preparaciones estériles hay que tener muy claro cuál es el objetivo que pretendemos alcanzar:

- Esterilización
- Eliminación de partículas
- Ambas funciones

En los servicios de farmacia hospitalaria la esterilización por filtración es el método más habitual, rápido y asequible en la preparación de soluciones estériles. Para ello utilizamos filtros de membrana de tamaño de poro de 0,22 micras. Los microorganismos no son destruidos pero sí retenidos en la membrana. La doble filtración se recomienda siempre cuando todos o parte de los componentes de partida de la preparación NO son estériles como es el caso de materias primas en polvo.

Para la eliminación de partículas utilizamos tamaños de poro mayores de 0,22 y el más habitual es el de 5 micras.

En ambos casos, esterilización o eliminación de partículas además hay que tener en cuenta:

- Naturaleza del material del filtro: que debe ser compatible con la solución a filtrar y la polaridad (hidrófilo/hidrófobo). Es importante y necesario consultar la tabla de compatibilidades químicas que suministran los laboratorios que comercializan los filtros. Además para los principios activos de naturaleza proteica se deben utilizar filtros de baja adsorción de proteínas.

- Diámetro de membrana según el volumen de la muestra a filtrar: Con diámetros de 25 mm se filtran volúmenes >5 y < de 100 mL.

Las formulaciones oftálmicas además de ser preparaciones estériles deben carecer de partículas contaminantes en suspensión.

El filtro de 0,22 micras en este tipo de preparaciones tiene ambas funciones, y si alguno de los componentes de partida no es estéril se recomienda doble filtración.

Cuando ya se parte de presentaciones comerciales estériles como polvo reconstituido o de una solución contenida en ampollas de vidrio, los componentes deberán ser filtrados a través de filtros de 5 micras que permitan eliminar las posibles partículas en suspensión.

Para una solución intravítrea que se elabora a partir de una presentación parenteral se utilizaría un filtro de 5 micras y si el principio activo es de naturaleza proteica de baja adsorción de proteínas. Esta última información suele estar descrita en ficha técnica.

Bibliografía

1. Esterilización por filtración, aspectos generales. Boletín Farmacotecnia vol. 4 N°3

2. Formulación magistral oftálmica antiinfecciosa.

Carmela Dávila Pousa

17/02/2021



HOW TO:

CEFUROXIMA INTRACAMERULAR

Pregunta

En mi hospital nos estamos planteando la elaboración de jeringas de cefuroxima intracameral a partir de viales de Ximaract®. Nuestra idea era conservarlo en congelador para poder hacer lotes de tamaño adecuado a nuestras necesidades.

Estamos consultando bibliografía disponible pero nos gustaría saber qué estabilidad le dais a dichas jeringas en los servicios en lo que lo preparéis.

04/03/2021

Respuesta

En relación a la elaboración de jeringas de cefuroxima intracameral, resaltar que esta cuestión ya se trató en la Lista SEFH (junio 2018). A continuación se describe la respuesta del Grupo de Farmacotecnia:

El problema de la preparación de la cefuroxima intracameral es triple:

1- Según la GBPP, aplicando la matriz de riesgo de preparados estériles, es un producto que debe realizarse en farmacia en ambiente controlado (Cabina clase A, entorno B (como mínimo) o aislador en entorno D) sea cual sea el vial del que se parte, sea necesaria una doble dilución o no. No es un tema de indicación, es un tema de técnica de preparación y riesgo de la vía de administración.

2- El problema de la falta de indicación de ciertas presentaciones, y el que no estén financiadas otras presentaciones que sí que tienen autorizado el uso intracameral.

3- Que tanto en la ficha técnica de XIMARACT® (1) como la de PROKAM® (2) especifican que "cada vial solo se debe usar para un ojo y no deben conservarse o reutilizarse". Incluso en la Ficha Técnica de PROKAM® añade "La solución reconstituida debe inspeccionarse visualmente y solamente debe utilizarse si la solución es

de incolora a amarillenta y sin partículas visibles. Tiene un pH y una osmolalidad cercanos a los valores fisiológicos (pH alrededor de 7.3 y osmolalidad alrededor de 335 mosmol/kg)." Ignoramos si esta frase quiere decir que se debe verificar el pH y la osmolaridad antes de administrar PROKAM®.

En consecuencia, el fraccionamiento/preparación de varias dosis para varios pacientes, de cualquiera de las marcas de cefuroxima para uso intraocular es un uso fuera de ficha técnica, y se debe realizar siguiendo las normas de la GBPP.

En numerosas ocasiones el Grupo de Farmacotecnia y otros autores expertos en el tema (3) han recomendado que las preparaciones que se realicen habitualmente o de forma protocolizada en los hospitales sean aprobadas por la Comisión de Farmacoterapia, o por otras comisiones equivalentes (como por ejemplo política antibiótica o incluso ensayos clínicos o ética), siendo -desde la publicación del RD 1015/2009- prácticamente una necesidad legal cuando estas preparaciones no tienen una indicación reconocida. La utilización de cefuroxima parenteral convencional estaría en esta situación. En la revisión que se realizó para el formulario de la SEFH se consideró esta preparación de Tipo I, es decir que "presenta estudios de estabilidad y experiencia clínica" (4)

Con la actual alerta, parece que la cuestión es si las presentaciones con indicación intracameral son más seguras que las parenterales convencionales a pesar de tener la misma composición e incluso ser fabricados en algunas ocasiones por las mismas empresas. No se disponen de ensayos comparativos, y no creemos que se realicen próximamente, pero la EMEA, en 2013 (ver documento anexo, página 19) estudió una serie de casos sucedidos en Francia de inflamación ocular y edema macular relacionado con PROKAM® (nombre comercial de la cefuroxima intracameral de THEA en varios países de



HOW TO:

CEFUROXIMA INTRACAMERULAR

Europa). Como se puede comprobar en la documentación anexa no se llegó a conclusiones claras, pero sí que indicaron que el edema macular y la inflamación de cámara anterior eran consecuencias frecuentes de la cirugía de cataratas, y que el edema macular también es frecuente tras cirugía de cataratas en pacientes diabéticos o con otras patologías.

Respecto a la frecuencia y gravedad de estas reacciones la ficha técnica de PROKAM® reconoce que están relacionadas con errores de dilución de la cefuroxima convencional: “Los casos notificados de sobredosis son aquellos descritos en la literatura después de una dilución incorrecta y un uso no autorizado de la cefuroxima destinada al uso sistémico. Por error, se administró intracameral una alta dosis de cefuroxima (3 veces la dosis recomendada) a 6 pacientes tras una dilución incorrecta debida a un protocolo interno de dilución de cefuroxima. Estas inyecciones no causaron ninguna reacción adversa detectable en ningún paciente incluso en los tejidos oculares.

Debido a un error de dilución, se obtuvieron datos de toxicidad tras una inyección intracameral durante una cirugía de catarata de 40 a 50 veces la dosis recomendada de cefuroxima en 6 pacientes. La agudeza visual media fue 20/200. Se observó una grave inflamación del segmento anterior y la tomografía de coherencia óptica de la retina mostró un edema macular extenso. A las seis semanas después de la cirugía, la agudeza visual media alcanzó a 20/25. El perfil de la tomografía de coherencia óptica macular volvió a la normalidad. Sin embargo, se observó en todos los pacientes una disminución del 30% del electroretinograma escotópico.

La administración de cefuroxima diluida incorrectamente (10-100 mg por ojo) a 16 pacientes provocó una toxicidad ocular incluyendo edema corneal que se resolvió en semanas, aumento transitorio de la presión intraocular, pérdida de células

endoteliales y cambios en la electroretinografía. Un número de estos pacientes tuvo pérdida de visión permanente y grave.

Por otro lado la misma ficha técnica de PROKAM recoge “La toxicidad en el endotelio de la córnea no ha sido reportada a la concentración recomendada de cefuroxima, sin embargo, el riesgo no puede excluirse y en la vigilancia postquirúrgica, los médicos deben tener en cuenta este riesgo potencial.”

En resumen:

1- En la red de hospitales públicos hay un problema con la falta de financiación de las especialidades XIMARACT® y PROKAM® sobre la que deberían pronunciarse las diversas consejerías de sanidad, o al menos, las correspondientes direcciones de los hospitales.

2- Si se desea cumplir escrupulosamente con toda la normativa vigente, se debería preparar una jeringa por ojo y vial de XIMARACT®/PROKAM® siguiendo la GBPP (en salas blancas del servicio de farmacia).

3- Cualquier situación fuera de la descrita en el punto 2 se debería considerar un uso fuera de indicación y ser protocolizado -valorando la evidencia científica disponible - por las correspondientes comisiones del centro, y aprobada por la dirección del mismo siguiendo las normas del RD 1015/2009.

Bibliografía

1. Ficha técnica de XIMARACT

2. Ficha técnica de PROKAM

3. García Salom, P., & Alonso Herreros, J.M. (2010). El real decreto de medicamentos en situaciones especiales y la farmacotecnia hospitalaria. *Farmacia Hospitalaria*, 34(3),103-105.[fecha de Consulta 24 de Abril de 2021]. ISSN: 1130-6343. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=365961366001>



HOW TO:

CEFUROXIMA INTRACAMERULAR

4. Grupo de trabajo Farmacotecnia. PN
Cefuroxima intracamerular.

Pilar Flox Benítez (respuesta de Silvia
Berisa Prado y José María Alonso Herreros)
12/03/2021



HOW TO:

ELABORACIÓN A TERCEROS

Pregunta

Nos gustaría saber cuáles son los requisitos que necesita tener un Servicio de Farmacia para ser acreditado en la elaboración a terceros. Actualmente disponemos de una coordinación asistencial entre un hospital comarcal y su hospital de referencia, no obstante, son considerados dos Hospitales con dos Servicios de Farmacia distintos. Nuestra idea sería poder centralizar las preparaciones de quimioterapia, redosificaciones de medicamentos o las elaboraciones de fórmulas magistrales desde el hospital de referencia por tener éste una mejor disponibilidad de personal y recursos

04/03/2021

Respuesta

La elaboración a terceros puede presentar ciertas ventajas, en especial en aquellos Servicios de Farmacia Hospitalaria (SFH) que no disponen de las instalaciones y/o recursos necesarios para la elaboración centralizada de medicamentos. Si un SFH recurre a la elaboración a terceros, el RD 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, establece que es necesario un contrato que defina las obligaciones de ambas partes, aunque no aporta un modelo, ni especifica las condiciones de dicho contrato, dejando a las comunidades autónomas (CCAA) su desarrollo. En definitiva, la acreditación en la elaboración a terceros de un SFH depende de cada CCAA y de su sistema de Inspección y Ordenación Farmacéutica. (1)

El RD 175/2001 ha sido desarrollado con distinto rango legal en cada comunidad autónoma mediante decretos, órdenes y resoluciones por las que se regulan los procedimientos de certificación de fórmulas magistrales y preparados oficinales y de autorización para la elaboración a terceros, generando de esta forma distintos grados de responsabilidad en cada una de ellas.

También resulta de gran importancia indicar que ninguno de los desarrollos autonómicos contempla el cumplimiento de la GBPP, ya que ésta es posterior a la publicación del RD 175/2001 (2), si bien es cierto que en ciertas CCAA, sí se han publicado guías de adaptación de las Buenas Prácticas en la Preparación y Manipulación de Medicamentos en los SFH en relación a los procedimientos, instalaciones y equipos.

En el caso concreto que planteas, en primer lugar, es necesario conocer el procedimiento de acreditación a terceros específico de tu comunidad autónoma, donde se indica los requisitos que se deben cumplir para esa acreditación (instalaciones, niveles de elaboración, control de las fases de las formas farmacéuticas a elaborar, etc.).

Por otro lado, una vez que el SFH responsable de la elaboración obtenga dicha acreditación, se debe establecer un contrato entre ambos hospitales en los que se defina de forma detallada los términos del acuerdo, en relación a los medicamentos a elaborar y cómo se va a gestionar la facturación intercentros (medicamentos comerciales, materias primas y material de acondicionamiento, etc.) entre otros aspectos. Las diferencias en función de la preparación elaborada dependen principalmente del nivel de preparación para la que esté acreditada el SFH responsable de la elaboración, es decir, Formas Farmacéuticas No Estériles (Nivel 1) y Formas Farmacéuticas Estériles (Nivel 2) y en cada uno de los niveles establecidos, sus diferentes subgrupos.

En definitiva, en primer lugar, depende de cada comunidad autónoma (Inspección y Ordenación Farmacéutica) el procedimiento a seguir y requisitos que un SFH debe cumplir para poder acreditarse en la elaboración a terceros y posteriormente establecer entre ambos centros un contrato en el que se detallan los términos de los servicios prestados en relación a la elaboración de medicamentos.



HOW TO:

ELABORACIÓN A TERCEROS

Bibliografía

1. García Palomo M, Alonso Herreros JM, López Cabezas C, Vila Clérigues N. (en representación del Grupos de Farmacotecnia de la SEFH). Fabricación a terceros: sí, pero... Rev. OFIL·ILAPHAR 2020, 30; 1:9-10.

2. Alonso Domínguez MT, Alonso Herreros JM, Abellón Ruiz J. Desarrollo autonómico de las normas de correcta fabricación y su influencia en la Farmacia Hospitalaria. Rev. OFIL·ILAPHAR 2019, Vol. 29; 3:210-215.

Pilar Flox Benítez

25/03/2021