



DECLARACIÓN DE POTENCIALES CONFLICTOS DE INTERESES

¿Es fácil crear un jarabe? Un problema para el farmacéutico. Mucho más que un medicamento off-label.

Relativas a esta presentación existen las siguientes relaciones que podrían ser percibidas como potenciales conflictos de intereses:

Belén Rodríguez Marrodán

No existe conflicto de intereses



¿Es fácil crear un jarabe? Un problema para el farmacéutico. Mucho más que un medicamento off-label.



Dra. Belén Rodríguez Marrodán
Servicio Farmacia Hospitalaria.H.U.Puerta de Hierro Majadahonda
Vocal Grupo Español Farmacia Pediátrica
brmarrodan@salud.madrid.org

VALENCIA
FARMACIA

Necesidad de Formulación Magistral en Pediatría



**ESCASEZ DE PRESENTACIONES
ESPECÍFICAMENTE ADAPTADAS PARA
USO PEDIÁTRICO**

Piñero Corrales G. (2011). Aspectos prácticos de la farmacotecnia en un Servicio de Farmacia. ISBN:978-84-938177-3-2

VALENCIA
FARMACIA

Necesidad de Formulación Magistral en Pediatría



FORMULACIÓN MAGISTRAL

Piñero Corrales G. (2011). Aspectos prácticos de la farmacotecnia en un Servicio de Farmacia. ISBN:978-84-938177-3-2



¿Qué es una fórmula magistral?

SFPAI. 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 preparaciones oficinales.

Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

“el **medicamento destinado a un paciente individualizado** preparado por el farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de las sustancias medicinales que incluye, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en su farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario”

Real Decreto 1675/2008, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

Uso de medicamentos en condiciones diferentes de las
“el uso de medicamentos en condiciones distintas de la
la ficha técnica autorizada”

 ¿Dónde se pueden elaborar fórmulas magistrales?

PERSONAL



LOCALES



UTILLAJE



MATERIAS PRIMAS Y MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO



DOCUMENTACIÓN



GARANTIZAR QUE LAS PREPARACIONES QUE REALIZAN CUMPLEN NORMAS DE CORRECTA ELABORACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD

 **Formas orales líquida**



- Fácil administración
- Mayor flexibilidad en dosificación





- Menor estabilidad y caducidad
- Problemas compatibilidad físico-químico con vehículos
- Posible contaminación microbiana
- Sabor desagradable
- Necesidad grandes volúmenes



- Dependencia de la farmacia elaboradora



- Escasos estudios biodisponibilidad y FMK/FD



Boletín Grupo Español de Farmacotecnia de la Sociedad de Farmacia Hospitalaria Volumen 4. Nº3 (Septiembre-Diciembre 2014). Disponible en: <http://grupodetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/imagenes/stories/Boletines/BOLETIN32014final.pdf>



Formas orales líquida

“Disoluciones, suspensiones o emulsiones que contienen uno o más principios activos en un vehículo apropiado”

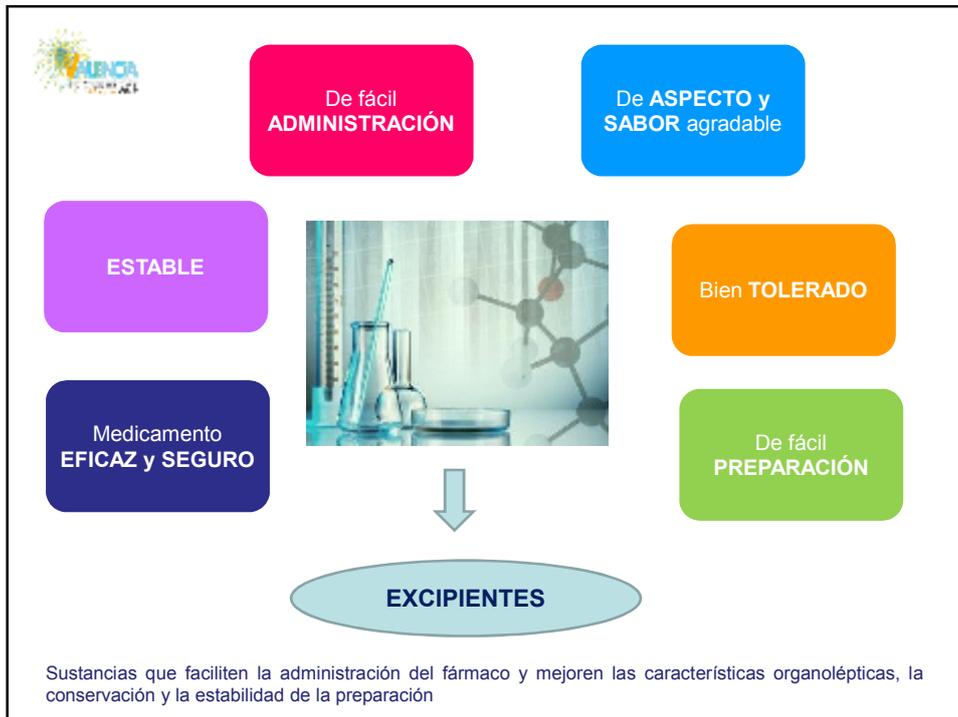
Fórmulas patrón de las formulaciones orales líquidas

Jarabe	Soluciones	Suspensiones
Principio activo..... x %	Principio activo x %	Principio activo..... x %
Sacarosa.....45-65 %	Solvente..... c.s.	Humectante..... c.s
Agua purificada...c.s.p		Viscosizante, si procede..... c.s.
		Agente floculante, si procede.... c.s.
		Medio dispersante..... c.s. (Agua purificada, etc.)



¿Es fácil crear un jarabe? Un problema para el farmacéutico. Mucho más que un medicamento off-label.



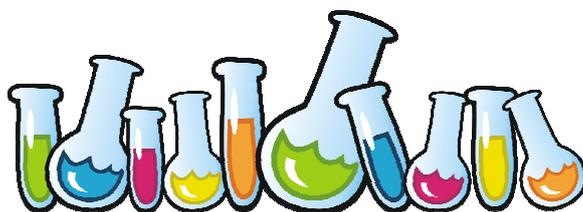




EXCIPIENTE IDEAL



1. No tener actividad farmacológica propia
2. No provocar efectos adversos
3. Ser compatible con el resto de componentes de la fórmula
4. Poseer buenas características organolépticas



SELECCIÓN DEL EXCIPIENTE

1. Biodisponibilidad del principio activo
2. Compatibilidad entre el principio activo y excipiente
3. Estabilidad del principio activo
4. Características del paciente



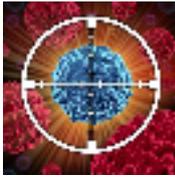


SELECCIÓN DEL EXCIPIENTE



1

BIODISPONIBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO



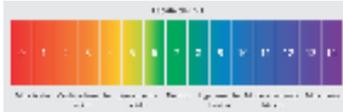
Características fisicoquímicas del p.a

- Forma farmacéutica
- Vía de administración

↓

solubilidad





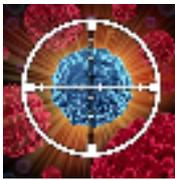


SELECCIÓN DEL EXCIPIENTE



1

BIODISPONIBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO



Características fisicoquímicas del p.a

- Forma farmacéutica
- Vía de administración

↓

solubilidad



POLARIDAD: Lo mas parecida al principio activo.
 Sustancias hidrófilas: agua o disolventes no acuosos pero hidrosolubles
 Sustancias lipófilas: vehiculos no polares



pH: Proporcionar pH adecuado para garantizar solubilidad y estabilidad del pa y excipientes. Tolerancia fisiológica.
 Cada principio activo tiene rango de pH en el que presenta su máxima estabilidad

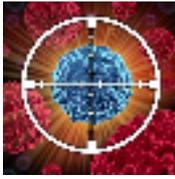


SELECCIÓN DEL EXCIPIENTE



1

BIODISPONIBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO



Características fisicoquímicas del p.a

- Forma farmacéutica
- Vía de administración



REGULADORES DE PH	RANGO DE PH	FÓRMULAS
Ácido cítrico / Citrato sódico	3-6	Enalaprilol 1 mg/ml (pH=3-3,5)
Fosfato monosódico / fosfato disódico	5,9-8	Furosemida (pH=8)



pH: Proporcionar pH adecuado para garantizar solubilidad y estabilidad del pa y excipientes. Tolerancia fisiológica.
Cada principio activo tiene rango de pH en el que presenta su máxima estabilidad



SELECCIÓN DEL EXCIPIENTE



2

COMPATIBILIDAD ENTRE PRINCIPIO ACTIVO Y EXCIPIENTE

Propiedades fisicoquímicas

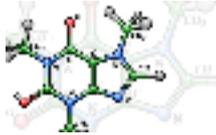
Estructuras

¿Hidrólisis?

¿Oxidación...?

3

ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO





J Pharm Pharmacol (2006) 58, 411–418

Stability considerations in 1 dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products.

Beverley D Glass¹ and Alison Haywood²

¹School of Pharmacy and Molecular Biotechnology, James Cook University, Townsville, Australia
²School of Pharmacy, Griffith University, Coast Campus, QLD, Australia

Received October 13, 2006; Accepted December 2006; Published December 14, 2006

Abstract • Although the world's population is aging and as a result of the an increasing number of patients are dependent on drugs, it is becoming more important to ensure that the quality of extemporaneously prepared dosage forms is maintained.



2 COMPATIBILIDAD ENTRE PRINCIPIO ACTIVO Y EXCIPIENTE

3 ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO

4 CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE

Neonatos
 Diabéticos
 Dieta cetogénica
 Asmáticos
 Alérgicos
 Intolerantes...

NOMBRE DEL EXCIPIENTE	EFECTOS ADVERSOS / MOTIVO
Aceite de ricino	Reacciones alérgicas graves, reacciones en la piel, molestias abdominales y diarrea
Ácido benzoico y benzoatos	Irritante para piel, ojos y mucosas; puede producir ictericia
Alcohol bencilico	<90 mg/kg/d: No usar en prematuros, ni recién nacidos >90 mg/kg/d reacciones anafilácticas en < 3 años
Almidones	Alérgicos e intolerantes al gluten (celíacos)
Aspartamo	Fenilcetonuria (100 g aspartamo → 56,13 g fenilalanina)
Benzalconio, cloruro de	Irritación ocular, piel, inflamación mucosa nasal. Inhalado >10 µg/dosis máxima: broncoespasmo
BHA, BHT	Reacciones locales en piel, irritación ocular
Colorantes azoicos	Reacciones alérgicas, ataques de asma
Etanol	>100mg/dosis máxima: alteraciones SNC o intoxicaciones (en alcohólicos, hepatopatías, embarazadas, lactantes, niños o epilepsia)
Fructosa	No usar en intolerantes (>5 g/día riesgo caries)
Glicerol	>10 g/día: dolor de cabeza, pérdidas electrolíticas y diarrea
Glucosa	No usar en intolerancia a glucosa y galactosa, diabetes
Lactosa	No usar en intolerancia (>5 g/día vigilar en diabetes)
Lanolina	Reacciones piel (dermatitis de contacto)
Manitol	>10 g/día: efecto laxante
Parabenos	Reacciones alérgicas, broncoespasmo
Propilenglicol	Efectos similares alcohol (D máxima adultos: 400 mg/kg/d y en niños 200 mg/kg/día)
Sacarosa	Cariogénico. No usar en intolerancia a fructosa, glucosa, galactosa (para diabetes vigilar D >5g/día)
Sorbitol	No usar en intolerancia a fructosa (>10 g/d efecto laxante)
Bisulfitos	Reacciones alérgicas, asmáticas, broncoespasmo

**EXCIPIENTES
de
DECLARACIÓN
OBLIGATORIA**

Circular 2/2008. Información sobre los excipientes en el etiquetado, prospecto y ficha técnica de los medicamentos de uso humano (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios)

¿Cuál es la formulación líquida más idónea para pacientes pediátricos de muy corta edad?

Solvente: agua
Soluto: principio activo (p.a)

Mayor predisposición crecimiento microbiano
Insolubilidad en p.a .más o menos lipófilos

Mínima cantidad de excipientes






DISOLVENTES					
	Dosis máxima		Efectos adversos		Contraindicado
ETANOL 95%	25mg/100mL		Depresión medular y respiratoria, letargia, amnesia, hipotermia, hipoglucemia y colapso cardiovascular		<6 años
PROPILENGLICOL	25mg/kg		Depresión SNC, ototoxicidad, fallo renal y cardíaco, hiperosmolaridad		<4 años
POLIETILENGLICOL	10 mg/kg		Laxante y nefrotoxicidad		-
GLICEROL	1-1,5 g/kg		Dolor de cabeza, nauseas		-
EDULCORANTES					
	Poder edulcorante	Dosis máxima	pH óptimo	Efectos adversos	Incompatibilidad
SACAROSA	1	-	8-8.5	Caries	Intolerancia fructosa y diabéticos
FRUCTOSA	1.7	25 g/día	5.3	Flatulencia, dolor abdominal y diarrea	Intolerancia fructosa y diabéticos
SORBITOL	0.5		4-7	Flatulencia, distensión abdominal y diarrea	Insuficiencia hepática y/o renal
ASPARTAMO	1.5-2	40 mg/kg	4.5-6	Cefalea, amnesia	Fenilcetonuria
SACARINA	2.5-5	2.5 mg/kg	2	Urticaria y prurito	Fenilcetonuria
GLUCOSA	0.7	6 mg/kg	3.5-5.5	Caries	Diabéticos
ANTIMICROBIANOS					
	Dosis máxima		pH óptimo	Efectos adversos	Contraindicado
ÁCIDO BENZOICO	5 mg/kg		<4	Ictericia, irritante	< 3 años
PARABENOS	10mg/kg		4-5	-	
ÁCIDO ASCÓRBICO	25mg/kg		<6	Diarrea	Embarazo (C)
SUSPENSORES y VISCOSIZANTES					
	Dosis máx	%	pH óptimo	Efectos adversos	Contraindicado
METILCELULOSA		1	5.5-8	No	
CARBOXIMETILCELULOSA	4-10 g	1-2	7-9	Flatulencia y distensión abdominal	Obstrucción intestinal
JARABE SIMPLE	300mg/día	64	8-8.5	Caries	Intolerancia fructosa y diabéticos
GOMA XATAN	25 mg/kg	1	6-8	-	-



¿Principio activo o especialidad farmacéutica?

A veces no disponible principio activo (necesario):
especialidad único recurso



- Características fórmula serán diferentes
- Conocimientos y datos estabilidad publicados



La creación de un jarabe es un proceso complejo.
Se complica cuando nos planteamos formular mas
de un principio activo.



Problemas de compatibilidad e interacción de sus componentes.

Falta de estudios de estabilidad fisico-química



 ¿Qué hacemos si.....?

¿....no disponemos de bibliografía?

¿....concentración inferior a la deseable?

¿....no disponemos de datos de estabilidad microbiológica?

¿....excesivo volumen para nuestro paciente?

¿....excipientes necesarios están contraindicados para nuestro paciente?



 **GRACIAS**



Dra. Belén Rodríguez Marrodán
 Servicio Farmacia Hospitalaria.H.U.Puerta de Hierro Majadahonda
 Vocal Grupo Español Farmacia Pediátrica
 brmarrodan@salud.madrid.org

