

OTROS

13. COMPATIBILIDAD FÍSICOQUÍMICA DE ANALGÉSICOS OPIÁCEOS CON AINE Y ANTIEMÉTICOS PARA EL TRATAMIENTO PROTOCOLIZADO DEL DOLOR POSQUIRÚRGICO

J.M. Alonso Herreros, A.I. García Guillén y M.B. Cano López

Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia. España.

Objetivos: Determinar la compatibilidad fisicoquímica de las mezclas analgésicas (con o sin antieméticos) protocolizadas para el tratamiento de dolor postquirúrgico, propuestas por un grupo interdisciplinar, previo al análisis instrumental detallado de cada fármaco y sus productos de degradación.

Material y métodos: Las combinaciones de fármacos analgésicos seleccionadas por el grupo de trabajo multidisciplinar fueron: metamizol con tramadol, metamizol con morfina, metamizol con petidina, desketoprofeno con tramadol, desketoprofeno con morfina, y desketoprofeno con petidina. Como antiemético se utilizó metoclopramida u ondansetrón. Como diluyente se consideraron suero fisiológico 0,9% y glucosado 5%, en presentaciones de 500 ml y vial de vidrio. En total suponen 96 posibles combinaciones a ensayar. Se considera imprescindible que exista una compatibilidad físico-química al menos durante 24 horas (la duración de la perfusión) para lo que se considera prolongar el análisis durante 4 días, a temperatura ambiente de 24 °C. En cuanto al procedimiento a seguir se aplicó el mismo descrito por Rui Viladoms et al, que llevaron a cabo una observación directa sobre un fondo blanco y otro negro, como explican en la comunicación del 54º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre el Estudio preliminar de la estabilidad física de mezclas antibiótico-heparina para el sellado de catéteres. Se añade el control visual con un filtro de luz polarizada para facilitar la visualización de partículas y el seguimiento del pH de las mezclas. Las 96 muestras posibles se prepararon en condiciones de esterilidad para evitar el desarrollo de levaduras o contaminación microbiana que pudieran modificar los resultados.

Resultados: Se obtiene un examen visual bueno de todas las muestras con ausencia de precipitados y partículas en suspensión en los tres días en los que se realiza el análisis. Las muestras que contienen metamizol adquieren una coloración amarillenta poco tiempo después de introducirlo en la mezcla. Respecto a la variación de pH se observa mayores variaciones en las mezclas que contiene desketoprofeno, tanto con tramadol, como con morfina (superiores al 10%).

Conclusiones: 1. La coloración observada en las muestras con metamizol corresponde a la formación de 4MAA, farmacológicamente activo. Al no observarse modificaciones de esta coloración en las distintas mezclas, se puede suponer que la degradación del fármaco no se ve influenciada significativamente por el resto de los medicamentos ensayados en el período estudiado. 2. Las mezclas de desketoprofeno con tramadol y desketoprofeno con morfina tienen una menor estabilidad en el tiempo, dadas las variaciones de pH que se observan. El uso de suero glucosado al 5% como diluyente de estas combinaciones parece incrementar la inestabilidad de la mezcla. El posterior análisis con técnicas instrumentales adecuadas confirmará si estas variaciones de pH corresponden a pérdidas de fármaco inaceptables clínicamente. 3. El resto de las combinaciones ensayadas parecen no presentar ningún tipo de incompatibilidad para ser usadas clínicamente durante 24 horas tras su preparación.

276. DERMOFARMACOCINÉTICA. EVALUACIÓN DE FORMAS TÓPICAS DE LIDOCAÍNA

M.A. Martínez Gómez, V. Merino Sanjuán, M. Merino Sanjuán y N.V. Jiménez Torres

Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. España.

Objetivos: Analizar mediante la dermofarmacocinética (DFC) el grado de absorción a través de la piel de un fármaco en función de la formulación empleada y el método de aplicación.

Material y métodos: Estudio: experimental analítico de 2 meses de duración (marzo-abril 2011) en el que se incluyeron 6 voluntarios sanos a los que se les administró lidocaína por vía tópica. Fármaco seleccionado: lidocaína, por su habitual utilización en pediatría para aliviar el dolor antes de punciones y cirugía cutánea menor. Formulaciones (Lote/Caducidad): Crema Emla® (25 mg lidocaína/g crema) (NA5098/12-2013; MK5020/09-, AstraZeneca) y Gel Lat (40 mg lidocaína/g crema) (26030/07-2011, Lab Dr. E. Carreras). Método: (A) Cálculo del espesor de estrato córneo (EC): (1) Medida individual del valor basal de pérdida de agua transepidérmica (TEWL0) en el antebrazo por medio de un sistema Multisonda (MPA5, Microcaya); (2) Eliminación del estrato córneo (cinta Scotch®, 2 x 2 cm) y medida posterior del valor de TEWL; este proceso se repitió hasta un total de 25 veces. La cantidad de EC eliminado se determinó por pesada de los adhesivos en una microbalanza (modelo SC2, Sartorius) antes y después de cada prueba. (B) Aplicación de lidocaína: a cada voluntario se le aplicó durante 30 minutos, en 3 zonas diferentes (7,5 cm²) del antebrazo 1 g de ambos medicamentos, con y sin apósito oclusivo. (C) Muestreo: transcurridos 30 minutos de aplicación, se limpió la zona de aplicación con una toallita con alcohol isopropílico 70% v/v y secó con un papel. A continuación se procedió a retirar el EC con cinta adhesiva, del modo descrito anteriormente, con objeto de cuantificar la cantidad de lidocaína acumulada en el mismo y analizar la distribución del fármaco en el EC (profundidad). (D) Determinación de la cantidad de lidocaína en los adhesivos: mediante extracción por agitación con metanol (1 ml) durante 12h y posterior valoración en un cromatógrafo líquido de alta resolución. Tratamiento de datos: El espesor de EC de cada individuo (H) se calculó a partir de la representación gráfica de 1/TEWL vs la cantidad de EC eliminado (x) y extrapolando a 1/TEWL = 0. Posteriormente, se calculó la cantidad de lidocaína acumulada por unidad de área (Q) de EC en los distintos niveles de profundidad analizados (x/H).

Resultados: La edad media de los 6 voluntarios fue de 24,7 años (IC95%; 21,6 a 27,8). El valor medio de H fue de 13,9 µm (IC95%; 7,0 a 20,7), lo que indica una gran variabilidad inter-individual en EC. El perfil de distribución de Q (normalizada en cada formulación) vs el espesor de EC normalizado (x/H) para cada individuo y formulación indica que con la crema Emla® hay un aumento del grado de penetración de lidocaína en EC respecto al Gel Lat. Se confirma que el apósito oclusivo favorece la absorción cutánea de lidocaína.

Conclusiones: La dermofarmacocinética permite evaluar el grado de penetración de fármacos de uso tópico en el estrato córneo y comparar formulaciones y modos de aplicación como se concluye en este estudio para dos formulaciones tópicas de lidocaína.

181. EFECTIVIDAD DE LA APLICACIÓN TÓPICA DE UNA SOLUCIÓN DE MITOMICINA C 0,4 MG/ML EN LA DACRIOCISTORRINOSTOMÍA ENDONASAL

M. García-López, M.P. Ortega-García, S. Montañés-García, E. Camps-Seguí, A. Pérez-Feliu y R. Macía-Echevarría

Consortio Hospital General Universitario de Valencia. Alicante. España.

Objetivos: La dacriocistorrinostomía (DCR) endonasal es una cirugía endoscópica de apertura de la vía lagrimal a la fosa nasal en

casos de obstrucción. La mitomicina C (MMC) es un agente alquillante y se espera que inhiba la proliferación fibrovascular excesiva y la inflamación de la mucosa circundante a la osteotomía. El objetivo es evaluar la efectividad de la aplicación endonasal de MMC al final de la DCR en la mejora del drenaje de las lágrimas a la fosa nasal.

Material y métodos: Estudio retrospectivo (diciembre 2010-abril 2011) de evaluación de pacientes sometidos a DCR tratados intraoperatoriamente con MMC 0,4 mg/mL endonasal como indicación fuera de ficha técnica. La efectividad se evaluó midiendo la permeabilidad a una solución de irrigación nasolagrimal, evaluación subjetiva de la disminución de la epífora y aparición de infecciones lagrimales. La MMC 0,4 mg/mL se prepara en cabina de seguridad biológica 2B a partir de un vial de Mytomycin® 2 mg diluido con 5 ml de agua para inyectables. Se etiqueta y se guarda protegido de la luz dándole una estabilidad de 24 horas. Se dispensa junto con la hoja de información al médico, dado que es un producto citostático que requiere una manipulación adecuada. Se administra mediante impregnación de una esponja de acetato de polivinilo con 0,2 mL de la solución de MMC que se coloca sobre la herida quirúrgica (endonasalmente) al final de la DCR durante 5 minutos. El análisis descriptivo de los datos se realizó con el programa SPSS v.12.

Resultados: Se practicaron 8 DCR, 5 del ojo izquierdo, 3 del ojo derecho, en 5 mujeres y 2 hombres. La mediana de edad fue 67 (38-73) años. Se evaluaron los resultados a los 7, 14 y 30 días post-intervención. A los 7 días, en todos los casos la epífora disminuyó considerablemente, siete lagrimales fueron permeables y 1 no permeable heterorrefluente (con resistencia al paso de la lágrima a la fosa nasal y consecuente lagrimeo). A los 14 días, 6 fueron permeables, uno de ellos con un ligero aumento de la epífora, y 2 no permeables heterorrefluente. De los 6 casos con datos sobre la evolución a los 30 días, 3 fueron permeables, aunque en un caso persistía el aumento de la epífora (a los 3 meses pasó a no permeable heterorrefluente) y 3 no permeables heterorrefluente. Sólo un paciente presentó infección lagrimal. Las complicaciones descritas fueron reflujo de material mucoso en dos pacientes, uno con material purulento y otro con inflamación de la mucosa, y cefalea en otro.

Conclusiones: MMC es un citostático vesicante, por lo que requiere unas condiciones específicas de manipulación y aplicación, siguiéndolas los resultados de su aplicación intraoperatoriamente han sido favorables sobre todo a corto plazo, con una efectividad a los 7 días del 87,5% y a los 14 días del 75% produciendo un aumento de las tasas de éxito de la DCR endonasal. Estos datos son inferiores a los descritos en otros estudios, que alcanzan el 91% de efectividad pasados los 30 días. Sin embargo estas diferencias pueden deberse a nuestro pequeño tamaño muestral.

327. ELABORACIÓN DE PARCHES EPICUTÁNEOS SOLICITADOS DESDE EL SERVICIO DE ALERGOLOGÍA: IMPLANTACIÓN DEL PROCEDIMIENTO Y SEGUIMIENTO DE SU UTILIDAD DIAGNÓSTICA

P. Araque Arroyo, E. Jerez Fernández, E. Moreno Mata, M.C. Conde García, T. Sánchez Casanueva y E. Calleja Perucho

Hospital General La Mancha Centro. Ciudad Real. España.

Objetivos: El procedimiento de pruebas epicutáneas en parche se trata de un método diagnóstico para el estudio de pacientes con alergia a distintas sustancias, en particular a fármacos. Consiste en aplicar una batería de concentraciones crecientes de un fármaco determinado bajo método oclusivo. Se incorpora a un vehículo a una concentración determinada, y entra en contacto directo con la piel. Existen comercializadas distintas baterías epicutáneas. El objetivo de este trabajo es desarrollar un procedimiento de traba-

jo para dar cobertura, desde el Servicio de Farmacia, de aquellos parches epicutáneos que no están disponibles en el mercado.

Material y métodos: Se llevó a cabo: A) Un registro de las características de solubilidad de los fármacos utilizados, lo cual es necesario para predecir su incorporación en el vehículo; B) Una búsqueda de las formas farmacéuticas y concentraciones comercializadas del principio activo solicitado, así como de la disponibilidad en el mercado del principio activo puro. El procedimiento de elaboración depende de la forma física del principio activo. 1ª opción: descartar que el principio activo y concentración solicitada estén comercializadas vía tópica en cuyo caso se aplicarán directamente sobre la piel; 2ª opción: partir de principio activo puro (mínima cantidad de pesada 100 mg); 3ª opción: partir de forma farmacéutica oral sólida: pulverización; 4ª opción: partir de forma parenteral: Mayor dificultad de incorporación a vaselina, por el componente hidrófilo. Una vez realizada la pesada se elaboran diluciones con vaselina hasta lograr la concentración solicitada. Si el producto de partida es lipófilo la incorporación a la vaselina es directa; si el producto es hidrófilo, se debe disolver primero en excipiente polar miscible con grasas y posteriormente incorporarlo a la vaselina. Finalmente la mezcla se introduce y etiqueta en una jeringa de 5-10 mL.

Resultados: El periodo de estudio evaluado ha sido de 5 meses, con un total de 21 preparaciones realizadas. En 6 se partió de principio activo puro y en 15 de forma farmacéutica comercializada [11 vía oral (comprimidos) y 4 vía parenteral (inyectable)]; En cuanto a las características físico-químicas, 19 principios activos eran insolubles o poco solubles en agua (solubilidad < 0,1-1 g/100 mL) siendo la incorporación a la vaselina directa y 2 presentaron solubilidad alta en agua (solubilidad > 100 g/100 mL). Del total de peticiones realizadas, 47,6% correspondió a antibióticos, 23,8% a corticoides, 14,3% a antiepilépticos, 9,5% a anestésicos locales y 4,8% a AINES. La elaboración de los parches epicutáneos facilitó el diagnóstico alergológico de 5 casos de exantema fijo (2 por carbamazepina, 1 por betametasona y 1 por ciprofloxacino). En estos casos, los prick-test no hubieran sido válidos puesto que la reacción fue mediada por células [reacción de hipersensibilidad tipo IV (clasificación de Gell y Coombs)] y no por IgE. El estudio continúa abierto con objeto de obtener un mayor número de elaboraciones realizadas.

Conclusiones: Los resultados obtenidos son preliminares pero indican que los parches epicutáneos elaborados desde el Servicio de Farmacia podrían ser una opción eficaz para el diagnóstico certero de alergia a aquellos fármacos para los que no existe ninguna opción comercializada.

437. ELABORACIÓN DE TIOSULFATO SÓDICO 25% INYECTABLE PARA EL TRATAMIENTO DE CALCIFILAXIS. REPORTE DE UN CASO CLÍNICO

A. Acuña Vega, I. Caba Porrás, C. Llácer Pérez, A. Alcalá Sanz, D. Cantudo Cuenca y J.F. Marín Pozo

Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén. España.

Objetivos: La calcifilaxis es una complicación rara y frecuentemente fatal que resulta de una necrosis isquémica progresiva secundaria a una calcificación de los vasos de mediano y pequeño calibre en pacientes con insuficiencia renal. El tiosulfato sódico ha sido recientemente utilizado en calcifilaxis como nuevo tratamiento debido a su doble actividad antioxidante y quelante. El objetivo es la realización del procedimiento normalizado de elaboración y control de tiosulfato sódico al 25% inyectable 100 ml y describir su eficacia y seguridad en un caso clínico de calcifilaxis.

Material y métodos: Se solicitó tratamiento como uso compasivo de tiosulfato sódico 23g intravenoso para una paciente mujer de 79 años en diálisis con calcifilaxis distal que cursa con ulceraciones

en miembros inferiores. Se realizó búsqueda bibliográfica en Medline, Micromedex y para determinar la guía de elaboración y control de la fórmula (elaboración, conservación, estabilidad y dosis): Trissel, farmacopeas, Martindale, International Journal of Pharmaceutical Compounding). Se efectuó un seguimiento de la respuesta al tratamiento, evaluándose la eficacia y efectos secundarios.

Resultados: La elaboración de la solución de tiosulfato sódico al 25% inyectable de acuerdo a las recomendaciones de USP son un nivel de riesgo de contaminación tres, por partir de un producto no estéril, se le asigna una caducidad de una semana en frigorífico en ausencia de control microbiológico. La recomendación es de 6 meses por estabilidad fisicoquímica. Al no hacerse el control de pirógenos recomendado y ser un volumen elevado, se realiza una doble filtración, según las recomendaciones de las GMPs europeas. Modus operandi: el material de laboratorio necesario para las operaciones, está previamente esterilizado. 1) El agua para inyección se hierve para eliminar el anhídrido carbónico. 2) se disuelve la cantidad de 25 gramos tiosulfato sódico pentahidratado. 3) Comprobar pH entre 6-9,5. Si está fuera de rango ajustar con hidróxido sódico o ácido clorhídrico al 10%. 4) Se enrasa a 100 ml. 5) Con técnica aséptica en cabina de flujo laminar horizontal se realiza una doble filtración con filtro 0,22 μ . Se envasa la dosis a administrar 23 g/92 ml en frascos de vacío estériles apirógenos. Se realizó control de esterilidad de los primeros lotes elaborados, con resultado negativo. El periodo del tratamiento fue de 135 días, con la completa remisión de las lesiones, administrándose 3 veces por semana 23 g totales (dosis recomendada según la sociedad de nefrología 25 g/1,73 m²) en perfusión intravenosa durante 60 minutos posdiálisis. No apareció ningún efecto secundario como la acidosis por elevación del anión gap descrita en la bibliografía. El tratamiento habitual se ajustó para la normalización de los valores de Ca, P y PTH: se aumentó la dosis de cinacalcet de 30 a 90 mg, se suspendió el calcitrol y se añadió risedronato semanal 35 mg.

Conclusiones: La formulación y elaboración correcta de tiosulfato sódico al 25% inyectable en frasco de 100 ml ha permitido garantizar su administración parenteral. El tratamiento ha sido efectivo y bien tolerado con el consiguiente beneficio en salud y calidad de vida de la paciente.

796. ESTABILIDAD FÍSICA Y CONTROL DE CALIDAD DE SUSPENSIONES ORALES ELABORADAS EN EL SERVICIO DE FARMACIA

R. Collado Borrell, A.M. Martín de Rosales Cabrera, I. Ormazábal Goicoechea y M. Pérez Encinas

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid. España.

Objetivos: Estandarizar un método de análisis de las características físico-químicas de las suspensiones orales elaboradas en el Servicio de Farmacia (SF) para validar su estabilidad.

Material y métodos: Mediante revisión bibliográfica se seleccionaron test analíticos y de control de calidad para validar las suspensiones orales: análisis en tubo de ensayo de caracteres organolépticos (color, olor, sabor), pH, ausencia de cristalización del principio activo, redispersabilidad (facilidad de dispersión de la suspensión en reposo mediante agitación) y tiempo de sedimentación (tiempo que tarda en iniciar la sedimentación una vez agitada, que debe ser mayor de un minuto). Seleccionamos las suspensiones orales elaboradas en nuestro servicio: omeprazol 2 mg/ml, fenitoína 5 mg/ml, sulfadiazina 100 mg/ml, pirimetamina 2 mg/ml, hidrocortisona 2,5 mg/ml, propranolol 5 mg/ml y mucositis. Los análisis se realizaron dos veces por semana durante el periodo de validez de cada suspensión, y hasta cumplir un mes, manteniendo las suspensiones acondicionadas en sus envases finales (jeringas orales de plástico color ámbar y frascos de vidrio topacio) bajo las condiciones de conservación adecuadas. Los

resultados que mostraron un cambio en las características de las suspensiones fueron analizados para determinar su significación y si implicaban la variación en el periodo de caducidad o la no validación de la fórmula.

Resultados: Se analizaron 7 suspensiones durante 4 semanas con un total de 56 análisis por cada una. De los caracteres organolépticos 6 de las 7 fórmulas se mantuvieron sin variaciones a excepción del omeprazol que a los 15 días cambió de blanco a amarillo lo que según la bibliografía no supone inestabilidad del principio activo. Respecto al pH, 2 de las 7 fórmulas (omeprazol y mucositis) presentaron un descenso de un punto en la tercera semana no resultando esta variación significativa para la estabilidad. En ninguna encontramos cristalización del principio activo. La fenitoína presentó desde el principio un tiempo de sedimentación menor de 1 minuto, además tras la primera semana mostró una gran dificultad de redispersión por la formación de una torta. La fórmula fue invalidada por no poder asegurar una correcta dosificación y decidimos adquirirlo como medicamento extranjero. La sulfadiazina, por su elevada concentración, presentó al tercer día gran dificultad de redispersión por la formación de una torta y un tiempo de sedimentación inferior a un minuto. Al no asegurar su correcta dosificación, pasamos a formularla como cápsulas individualizadas. El tiempo de sedimentación del omeprazol, también menor de un minuto, obligó a cambiar la fórmula incrementando la viscosidad para asegurar una correcta dosificación en jeringas orales monodosis.

Conclusiones: Este método analítico ha permitido evaluar la estabilidad de las suspensiones orales elaboradas en nuestro servicio. A pesar de los datos de estabilidad que aparecen en la bibliografía, observamos que algunas fórmulas no cumplen con los requisitos que deben mantener las suspensiones para ser válidas. Dado que la mayoría están destinadas para población pediátrica y algunas incluyen medicamentos de estrecho margen terapéutico, estandarizar estos métodos de control de calidad en cada unidad de farmacotecnia bajo sus propias condiciones de elaboración es una herramienta sencilla y fundamental para la validación final del producto.