

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA Y BIOINORGÁNICA



GUÍA PARA LA FORMULACIÓN MAGISTRAL DE MEDICAMENTOS
ESTÉRILES EN LA OFICINA DE FARMACIA. REVISIÓN Y
ACTUALIZACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA EN PREPARADOS
OFTÁLMICOS

TESIS DOCTORAL DE:

JUSTO AQUILINO CORRAL ARAGÓN

DIRIGIDA POR:

**IRENE IGLESIAS PEINADO
RAFAEL LOZANO FERNÁNDEZ**

Madrid, 2013

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
FACULTAD DE FARMACIA**



**GUÍA PARA LA FORMULACIÓN
MAGISTRAL DE MEDICAMENTOS
ESTÉRILES EN LA OFICINA DE
FARMACIA.
REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DEL
ESTADO DE LA TÉCNICA EN
PREPARADOS OFTÁLMICOS**

J. Aquilino Corral Aragón

Madrid, Enero 2013

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
FACULTAD DE FARMACIA**



**GUÍA PARA LA FORMULACIÓN
MAGISTRAL DE MEDICAMENTOS
ESTÉRILES EN LA OFICINA DE
FARMACIA.
REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DEL
ESTADO DE LA TÉCNICA EN
PREPARADOS OFTÁLMICOS**

Memoria que para optar al Grado de Doctor presenta

J. Aquilino Corral Aragón

Madrid, Enero 2013



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
FACULTAD DE FARMACIA

Irene Iglesias Peinado, Profesora Titular del Departamento de Farmacología y Rafael Lozano Fernández, Catedrático del Departamento de Química Inorgánica y Bioinorgánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICAN: Que la presente Tesis Doctoral titulada "GUÍA PARA LA FORMULACIÓN MAGISTRAL DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES EN LA OFICINA DE FARMACIA. REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA EN PREPARADOS OFTÁLMICOS" presentada por Don Justo Aquilino Corral Aragón para optar al Grado de Doctor, ha sido realizada bajo nuestra dirección y, al estar concluida, autorizamos su presentación para que sea juzgada por la Comisión correspondiente

Madrid, diciembre de 2012

Fdo. Irene Iglesias Peinado

Fdo. Rafael Lozano Fernández

Dedicado a mis hijos Laura, Lucía y Javier, magníficos profesionales farmacéuticos y a María Ángeles, farmacéutica creadora de una estirpe de boticarios que aporta alegría, ilusión y energía a mi vida.

Cuando tras treinta años de ejercicio profesional se siente la necesidad de divulgar la experiencia conseguida como una devolución a la sociedad por todo lo que nos ha proporcionado, es necesario un docente que indique el camino, aporte sistematización y pautas científicas, pues de nada sirve querer decir algo y no saber como. Por ello, agradezco la gran generosidad que la Profesora Dra. Irene Iglesias Peinado y el Profesor Dr. Rafael Lozano Fernández han derrochado conmigo, por su dedicación y paciencia en la dirección de esta Tesis, ofreciendo su valioso tiempo y experiencia para enseñarme y descubrirme, de esa manera tan fácil que tienen los buenos docentes, tantas cosas de la formulación magistral de medicamentos que desconocía.

A los doctores D. Damián Córdoba Díaz y D. Manuel Córdoba Díaz por su inestimable colaboración en la preparación y realización de las técnicas de análisis espectroscópicos.

Agradecer al Dr. Rafael Puerto Cano, magnífico profesional y mejor persona, el inculcarme los valores de la precisión y sistematización en el trabajo, que me han proporcionado una continua y valiosa aportación dentro y fuera de la profesión farmacéutica.

Al extraordinario equipo de La Botica de Argensola por el esfuerzo suplementario que han debido realizar para que no se notara mi absentismo laboral durante estos años.

ÍNDICE

ÍNDICE

ABREVIATURAS UTILIZADAS	13
OBJETIVOS	17
1.- OBJETIVOS GENERALES	19
2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
INTRODUCCIÓN	21
1.- LA FORMULACIÓN MAGISTRAL DE MEDICAMENTOS.	23
1.1.- IMPORTANCIA DE LA FORMULACIÓN MAGISTRAL EN LA CALIDAD ASISTENCIAL.	24
1.2.- LIMITACIÓN DE DOSIS.	25
1.3 LIMITACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS.	25
1.4 PACIENTES HOSPITALIZADOS.	26
1.5 CUIDADOS PALIATIVOS.	26
1.6 MEDICAMENTOS DEJADOS DE FABRICAR.	26
1.7 DESABASTECIMIENTOS DE MEDICAMENTOS.	27
1.8 MEZCLAS ENDOVENOSAS EN HOSPITALES.	27
1.9 MEDICAMENTOS HUÉRFANOS.	27
1.10 PATOLOGÍA HUÉRFANAS.	27
1.11 COLECTIVOS ESPECIALES DE PACIENTES.	28
1.12 NUEVOS ENFOQUES TERAPÉUTICOS.	28
1.13 FORMULACIÓN VETERINARIA.	29
1.14 ESTUDIOS CLÍNICOS	29
1.15 FORMULACIÓN EN MEDICINA NUCLEAR.	29
1.16 PREVENCIÓN DE LA AUTOMEDICACIÓN.	30
1.17 ELIMINACIÓN DE ADITIVOS.....	30
1.18 PRINCIPIOS ACTIVOS CON EXCIPIENTES NOVEDOSOS....	31
1.19 ANTÍDOTOS Y DESINTOXICANTES.	31
2.- LA FORMULACIÓN MAGISTRAL DE MEDICAMENTOS OBLIGATORIAMENTE ESTÉRILES.	31

PARTE GENERAL	35
CAPÍTULO I.- FORMULACIÓN MAGISTRAL. LEGISLACIÓN GENERAL	37
1.- ARTÍCULOS QUE APLICAN A LA FORMULACIÓN MAGISTRAL EN LA LEY DE GARANTÍAS Y USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO (LEY GURME)	38
2.- REAL DECRETO 175/2001 de 23 DE FEBRERO DE NORMAS DE CORRECTA ELABORACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE FORMULAS MAGISTRALES Y PREPARADOS OFICINALES	42
3.- LEGISLACIÓN QUE APLICA A LA FORMULACIÓN MAGISTRAL DE ESTÉRILES.....	45
CAPÍTULO II.- NORMATIVA.....	47
1.- NORMATIVAS APLICABLES. ANTECEDENTES NORMATIVOS .	47
2.- NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN (NCF)	47
3.- NORMATIVA ISO-14644.....	49
4.- CALIDAD DEL AIRE EN NCF / UNE-ISO-14644. DEFINICIONES	50
5.- CLASIFICACIÓN DE ZONAS Y SALAS BLANCAS	51
6.- NORMAS UNE/EN/ISO-14644.	51
CAPÍTULO III.- LA VÍA OCULAR	53
1.- ESTUDIO DE FÓRMULAS OFTÁLMICAS	53
1.1.- La Vía Ocular	53
1.2.- Anatomía y Fisiología Ocular	54
1.3.- Lagrimas y parpadeo	58
1.4.- Penetración del medicamento	59
1.5.- Unión a proteínas y metabolismo.....	60
1.6.- Propiedades Físicoquímicas de los activos	60
2.- MEDICAMENTOS OFTÁLMICOS. FORMAS FARMACÉUTICAS .	60
2.1.- Clasificación de formas farmacéuticas de administración ocular	61
2.2.- Formas líquidas.....	62

2.3.- Inyectables:	64
2.4.-Formas semisólidas	65
2.5.- Formas sólidas.....	67
3.- ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN	68
3.1.- Factores que influyen en la solubilidad:	69
3.2.- Estudios de Estabilidad	69
3.3.- Elección de Excipientes.	70
4.- PREPARACIÓN DE FÓRMULAS MAGISTRALES OFTÁLMICAS .	79
4.1.- Preparación de las soluciones o suspensiones.....	82
4.2.- Filtración clarificante/esterilizante.....	82
4.3.- Acondicionamiento	83
4.4.- Esterilización Terminal	84
4.5.- Envasado y Acondicionado.....	84
4.6.- Control de Calidad.....	84
5.- ANTECEDENTES DE USO OFTÁLMICO DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS	85
5.1.- CEFUROXIMA.....	86
5.2.- CEFTAZIDIMA	89
5.3.- CEFAZOLINA	90
5.4.- VANCOMICINA.....	92
5.5.- ACETIL CISTEINA.....	94
5.6.- ACIDO AMINOCAPROICO.....	95
5.7.- CLORHEXIDINA.....	97
5.8.- TOBRAMICINA	98
5.9.- TRIAMCINOLONA INYECTABLE INTRAVÍTREA	99
5.10.- POVIDONA IODADA 5% SOLUCIÓN.....	107
CAPÍTULO IV.- ESTERILIZACIÓN.	109
1.- CONCEPTOS Y DEFINICIONES. TIPOS.....	109
2.- TIPOS DE ESTERILIZACIÓN.....	111
2.1.- Mediante Agentes Químicos:	111
2.2.- Métodos físicos: Calor Húmedo y Seco	115

2.3.- Esterilización Mediante Radiaciones.....	119
2.4.- Esterilización por Filtración	120
PARTE EXPERIMENTAL	123
CAPÍTULO I.- MATERIAL Y MÉTODOS.	125
1.- DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE SALAS BLANCAS	125
1.1.- Diseño. Estudio de la Contaminación.....	125
1.2.- Diseño. Estudio de Materiales para la Construcción Civil	128
1.3.- Diseño. Estudio de la Calidad del Aire.....	129
2.- VALIDACIÓN. CONTROLES Y ENSAYOS EN SALAS BLANCAS.....	135
2.1.- Control de los Filtros Absolutos Ambientales.....	135
2.2.- Control de Filtros Absolutos en Campanas de Flujo Laminar	136
2.3.- Control de Partículas.....	136
2.4.- Controles Microbiologicos	136
2.5.- Límites recomendados para la monitorización microbio- lógica de las zonas limpias "en funcionamiento" según NCF..	137
3.- PAUTAS PARA LA GESTIÓN DE MATERIAS PRIMAS, EQUIPOS Y UTILLAJE, PERSONAL Y MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO	138
3.1.- MATERIAS PRIMAS.	138
3.1.1.- Recepción Control y Almacenamiento.	138
3.1.2.- Agua.....	139
3.1.3.- Principios activos y excipientes hidrosolubles.	142
3.1.4.- Vehículos no acuosos miscibles con el agua:.....	142
3.1.5.- Principios activos y excipientes liposolubles.	143
3.1.6.- Sustancias añadidas.....	144
3.1.7.- Conservantes.	144
3.1.8.- Antioxidantes	145
3.1.9.- Viscosizantes	146

3.1.10.- Tensioactivos	146
3.1.11.- Anestésicos locales.....	146
3.1.12.- Vasoconstrictores.....	146
3.1.13.- Crioprotectores.....	146
3.1.14.- Proteínas y aminoácidos.....	146
3.1.15.- Electrolitos.....	146
3.1.16.- Disolventes no acuosos.....	146
3.1.17.- Agentes solubilizantes	146
3.1.18.- Disolventes no acuosos miscibles con agua.....	146
3.1.19.- Reguladores del pH y agentes isotonzantes.....	146
3.1.20.- Soluciones diluidas de ácidos o bases inorgánicas.	146
3.1.21.- Soluciones reguladoras	147
3.1.22.- Agentes isotonzantes.....	147
3.2.- EQUIPOS Y UTILLAJE	147
3.2.1.- Mantenimiento y Limpieza.....	147
3.3.- PERSONAL	149
3.3.1.- Higiene de personal	149
3.3.2.- Vestuario General	150
3.3.3.- Adecuación del vestuario a tipo de Sala	151
3.4.- MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO.....	153
3.4.1.- Envases	153
3.4.2.- Tapones elastoméricos	155
3.4.3.- Lavado esterilizado y despirogenado.....	156
3.4.4.- Validaciones.....	159
4.- NORMAS EN FABRICACIÓN ESTÉRIL.....	159
4.1.- DETERMINACIÓN DE RIESGOS.....	159
4.1.1.- Bajo riesgo.	160
4.1.2.- Riesgo medio	161
4.1.3.- Alto riesgo.	162
4.1.4.- Muy Alto Riesgo.....	163

4.2.- DETERMINACIÓN RIESGOS SEGÚN NORMATIVA DE LA USP<797>	163
4.2.1.- Niveles de Riesgo de Contaminación. Determinación práctica.-	163
4.2.2.- Bajo riesgo	164
4.2.3.- Riesgo medio	164
4.2.4.- Alto riesgo	165
5.- PREPARACIÓN DE FM ESTÉRILES	165
5.1.- GENERALIDADES	165
5.2.- PLAN DE FABRICACIÓN.....	166
5.3.- NORMAS PARA EL PERSONAL EN SALA BLANCA.....	167
5.3.1.- Entrada en SAS o SALA C:	167
5.3.2.- Normas durante el Trabajo.....	168
5.3.3.- Normas para la Salida de Salas después de la Fabricación.....	169
5.3.4.- Flujos de personal, materias primas y producto acabado.....	170
5.4.- SECUENCIAS EN LA FABRICACIÓN.....	170
5.4.1.- Preparación de Salas	170
5.4.2.- Pesada de componentes	171
5.4.3.- Preparación de envases y utillaje	172
5.4.4.- Preparación de Maquinaria	173
5.4.5.- Preparación de formas farmacéuticas:	173
5.4.6.- Finalización de fabricación.....	179
5.5.- CONTROLES DE CALIDAD EN PRODUCTO TERMINADO.	180
6.- LIMPIEZA, SANITIZACIÓN Y ESTERILIZACIÓN	181
6.1.- LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN	181
6.1.1.- Materiales.....	181
6.1.2.- Limpieza en Salas: Suelos, paredes y techos.	182
6.1.3.- Vestuario e Higiene de Personal	184
6.1.4.- Maquinaria y Utillaje.	184

6.2.- ESTERILIZACIÓN POR FILTRACIÓN	184
7.- NORMAS PARA CONTROL CALIDAD DE ESTÉRILES	187
7.1.- CONTROLES MICROBIOLÓGICOS	187
7.1.1.- En salas: mobiliario y aire controlado.	187
7.1.2.- En procesos de fabricación.	187
7.1.3.- En producto terminado.	188
7.1.4.- Lectura de Resultados:	188
7.2.- CONTROL EN PERSONAL, MAQUINARIA Y UTILLAJE.....	189
7.2.1.- Personal	189
7.2.2.- Autoclave.-	190
7.2.3.- Validación microbiológica del envasado	190
7.2.4.- Control de pirógenos	191
7.2.5.- Control de Partículas en Inyectables	193
CAPÍTULO II.- ESTUDIO DE FORMULAS MAGISTRALES EXISTENTES EN LA PRÁCTICA FARMACÉUTICA PARA USO OFTALMOLÓGICO ..	197
1.-INTRODUCCIÓN	198
2.- MÉTODO DE EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES	200
2.1.-Evaluación del Método de Elaboración	200
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	201
1.- CEFUROXIMA	203
1.1.- FORMULACIONES PUBLICADAS	203
1.1.1.- CEFUROXIMA Colirio 50mg/ml (5%).....	203
1.1.2.- CEFUROXIMA Subconjuntival 125mg/ml	204
1.1.3.- CEFUROXIMA Intravítrea	205
1.2.- EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES PUBLICADAS DE CEFUROXIMA	206
1.3.- FORMULACIONES PROPUESTAS	207
1.3.1.- CEFUROXIMA 1mg/0,1ml Intravítrea y Subconjuntival	207
1.3.2.- CEFUROXIMA 50mg/ml Colirio	210
1.4.- MEJORAS.....	214

2.- CEFTAZIDIMA	215
2.1.- FORMULACIONES PUBLICADAS	215
2.1.1.- CEFTAZIDIMA Colirio 50mg/ml (5%)	215
2.1.2.- CEFTAZIDIMA Colirio 50mg/ml (5%)	215
2.1.3.- CEFTAZIDIMA Colirio 50mg/ml (5%)	216
2.1.4.- CEFTAZIDIMA Colirio 50mg/ml (5%)	217
2.1.5.- CEFTAZIDIMA Colirio 50mg/ml (5%)	218
2.1.6.- CEFTAZIDIMA Intravítrea 2mg/0,1ml	219
2.1.7.- CEFTAZIDIMA Subconjuntival 200mg/0,5ml	221
2.2.- EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES PUBLICADAS DE CEFTAZIDIMA	222
2.3.- FORMULACIONES PROPUESTAS	223
2.3.1.- CEFTAZIDIMA 2mg/0,1ml Inyectable Oftálmico.....	223
2.3.2.- CEFTAZIDIMA 50mg/ml Colirio	225
2.4.- MEJORAS	229
3.-CEFAZOLINA.....	230
3.1.- FORMULACIONES PUBLICADAS	230
3.1.1.- CEFAZOLINA 50mg/ml Colirio.....	230
3.1.2.-CEFAZOLINA 50mg/ml Colirio.....	230
3.2.- EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES PUBLICADAS DE CEFAZOLINA	232
3.3.- FORMULACIONES PROPUESTAS	233
3.3.1.- CEFAZOLINA 50mg/ml Colirio.....	233
3.4.- MEJORAS	237
4.- VANCOMICINA	237
4.1.- FORMULACIONES PUBLICADAS	237
4.1.1.-VANCOMICINA 50mg/ml Colirio	237
4.1.2.-VANCOMICINA 25 - 50mg/ml Colirio	239
4.1.3.- VANCOMICINA 31mg/ml Colirio	240
4.1.4.-VANCOMICINA 31mg/ml Colirio	241
4.1.5.- VANCOMICINA 25 - 50mg/ml Colirio	242

4.2.- EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES PUBLICADAS DE VANCOMICINA	243
4.3.- FORMULACIONES PROPUESTAS	244
4.3.1.- VANCOMICINA 50mg/ml Colirio	244
4.4.- MEJORAS.....	248
5.- ACETIL CISTEÍNA	248
5.1.- FORMULACIONES PUBLICADAS.....	248
5.1.1.- ACETILCISTEINA 100mg/ml Colirio	248
5.1.2.- ACETILCISTEINA 150mg/ml Colirio	249
5.1.3.- ACETILCISTEINA 200mg/ml Colirio	250
5.1.4.- ACETILCISTEINA 5% - 15% Colirio	251
5.1.5.-ACETILCISTEINA 100-200mg/ml Colirio.....	251
5.1.6.-ACETILCISTEINA 100-200mg/ml Colirio.....	252
5.1.7.-ACETILCISTEINA 100mg/ml Colirio	253
5.2.- EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES PUBLICADAS DE ACETILCISTEÍNA	255
5.3.- FORMULACIONES PROPUESTAS	257
5.3.1.- ACETIL CISTEÍNA 10% Colirio	257
5.4.- MEJORAS.....	261
6.- ÁCIDO AMINOCAPRÓICO	261
6.1.- FORMULACIONES PUBLICADAS.....	261
6.1.1.- ÁCIDO AMINOCAPRÓICO 30% Gel Oftálmico	261
6.2.- EVALUACIÓN DE LA FORMULACIÓN PUBLICADA DE ÁCIDO AMINOCAPROICO	262
6.3.- FORMULACIÓN PROPUESTA.....	263
6.3.1.- ÁCIDO AMINOCAPRÓICO 30% Gel Oftálmico	263
6.4.- MEJORAS.....	267
7.- CLORHEXIDINA DIGLUCONATO	268
7.1.- FORMULACIONES PUBLICADAS.....	268
7.1.1.- CLORHEXIDINA 0,02% Colirio	268
7.1.2.- CLORHEXIDINA 0,02% Colirio	268

7.1.3.- CLORHEXIDINA 0,02% Colirio	269
7.2.- EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES PUBLICADAS DE CLORHEXIDINA	270
7.3.- FORMULACIONES PROPUESTAS	272
7.3.1.- CLORHEXIDINA DIGLUCONATO 0,02% Colirio	272
7.4.- MEJORAS	276
8.- TOBRAMICINA	276
8.1.- FORMULACIONES PUBLICADAS	276
8.1.1.- TOBRAMICINA Colirio 20mg/ml	276
8.1.2.-TOBRAMICINA Colirio 15mg/ml	277
8.1.3.- TOBRAMICINA Colirio 5mg/ml	278
8.1.4.- TOBRAMICINA Colirio 5mg/ml	279
8.1.5.- TOBRAMICINA Colirio 14mg/ml	280
8.1.6.- TOBRAMICINA Colirio 13,6mg/ml.....	281
8.1.7.- TOBRAMICINA Colirio 13,6mg/ml.....	282
8.1.8.- TOBRAMICINA Colirio 15mg/ml	283
8.1.9.- TOBRAMICINA Colirio 20mg/ml	283
8.1.10.- TOBRAMICINA Intravítrea 0,4mg / 0,1ml	284
8.1.11.-TOBRAMICINA Subconjuntival 40mg/1ml	285
8.1.12.- TOBRAMICINA Colirio 20mg/ml.....	286
8.2.- EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES PUBLICADAS DE TOBRAMICINA.....	288
8.3.- FORMULACIONES PROPUESTAS	290
8.3.1.- TOBRAMICINA 15mg/ml Colirio	290
8.4.- MEJORAS	295
9.- TRIAMCINOLONA ACETONIDO	295
9.1.- FORMULACIONES PUBLICADAS	295
9.1.1.- TRIAMCINOLONA Intravítrea 4mg / 0,1ml	295
9.1.2.- TRIAMCINOLONA Intravítrea 4mg / 0,1ml	296
9.1.3.- TRIAMCINOLONA Intravítrea 4mg / 0,1ml	297
9.3.- FORMULACIÓN PROPUESTA.....	300

9.3.1.- TRIAMCINOLONA ACETÓNIDO 4mg/0,1ml Intravítrea	300
9.4.- MEJORAS	303
10.- POVIDONA IODADA	303
10.1.- FORMULACIONES PUBLICADAS	303
10.1.1.- POVIDONA IODADA Colirio 5% (50mg/ml)	303
10.1.2.- POVIDONA IODADA Colirio 5% (50mg/ml)	304
10.1.3.- POVIDONA IODADA 50mg/ml Colirio	305
10.2.- EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES PUBLICADAS DE POVIDONA IODADA	306
10.3.- FORMULACIONES PROPUESTAS.....	307
10.3.1.- POVIDONA IODADA 5% Solución Oftálmica	307
10.4.- MEJORAS	310
CONCLUSIONES	311
BIBLIOGRAFÍA	315
ANEXOS	337
ANEXO I.- CLASIFICACIÓN/GRADOS DE SALAS LIMPIAS.....	339
ANEXO II.- CUALIFICACIÓN DE SALAS LIMPIAS.....	341

ABREVIATURAS UTILIZADAS

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

ASHP: American Society Health-System Pharmacists

AT: Acetónido de Triamcinolona

BHRT: Terapéutica de Reemplazo Hormonal Bioidéntico

BOE: Boletín Oficial del Estado

BP: Britis Pharmacopeia. Farmacopea Britanica

BPF: Buenas Prácticas de Fabricación

CIP: Clean In Place - Limpieza en el Sitio o Lugar

FDA: Federal Drug Administration

FE: Farmacopea Española

FM: Fórmula Magistral

FMT: Fórmula Magistral Tipificada

FN: Formulario Nacional

GMP: Good Manufacturing Practices. Buenas Practicas de Fabricación

HEPA: High Efficiency Particles Air Filter

ISO: Organización Internacional de Normalización

ISO 9000: Sistemas de Gestión de la Calidad editadas por International Trade Centre (ITC) en 1996 conjuntamente con ISO

ISO 9001/2008: Sistemas de Gestión de la Calidad editadas por International Trade Centre (ITC) en 2008 conjuntamente con ISO

ISO 9000-Fundamentos y vocabulario: presenta al usuario los conceptos subyacentes a los sistemas de gestión y especifica la terminología utilizada.

ISO 9001-Requisitos: establece los criterios que se deben cumplir si se desea funcionar conforme a la norma y lograr la certificación.

ISO 9004-Directrices para mejorar el rendimiento: basadas en los ocho principios de gestión de la calidad, las directrices se han concebido para que las utilice la cúpula directiva como marco para conducir a las organizaciones hacia la mejora del rendimiento, teniendo en cuenta las necesidades de todas las partes interesadas, no sólo de los clientes.

LAL: Limulus Amebocyte Lysate. Test de Pirógenos que se realiza utilizando la endolinfa del cangrejo *Limulus polyphemus*

NCF: Normas de Correcta Fabricación

OMS: Organización Mundial de la Salud

PhEu: Farmacopea Europea

PHMB: polihexametilenobiguanida

PNT: Protocolo Normalizado de Trabajo

RD: Real Decreto Ley

SAS: Sala de seguridad para entrada de personas o materiales

SEO: Sociedad Española de Oftalmología

SVI: Soluciones parenterales de pequeño volumen

USP: United States Pharmacopeia

OBJETIVOS

1.- OBJETIVOS GENERALES

Los objetivos generales que se han propuesto en la presente investigación han sido los siguientes:

- Indicar los aspectos más relevantes a tener en cuenta para la adecuación o nueva construcción de una sala blanca para la preparación de fórmulas magistrales obligatoriamente estériles. Describimos la obra civil a realizar en cuanto a suelos, techos y paramentos. Los requerimientos técnicos necesarios de filtración del aire que se inyecta en las salas, la iluminación, las conducciones de gases y vacío, salidas de aire y recirculación. Hacemos una descripción pormenorizada que permita a los farmacéuticos disponer de una guía práctica para la adecuación de una zona de la farmacia y convertir en sala blanca apta para la preparación de fórmulas magistrales estériles.
- -Proponer pautas relativas al vestuario e higiene del personal, a la gestión y utilización de materias primas, maquinaria y utillaje y material de acondicionamiento que conduzcan a la obtención de fórmulas magistrales terminadas con todas las garantías de esterilidad.
- -Proponer una metodología de trabajo en la preparación de fórmulas magistrales obligatoriamente estériles, aportando ejemplos de métodos de trabajo, procesos y controles de calidad validados para la realización de los diferentes procesos con normas de actuación por parte del personal durante los procesos de preparación de fórmulas magistrales estériles

2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudio de las fórmulas magistrales de varios colirios publicadas en distintos formularios. Se comenta el *modus operandi*, los excipientes empleados, envases y caducidades que propone el autor.
- -Estudiamos los inconvenientes de medicamentos oftálmicos que se aplican rutinariamente en la práctica clínica y que son preparados por manipulación de especialidades farmacéuticas y, en otras ocasiones, preparadas por el médico o por personal de enfermería en zonas sin garantía de esterilidad en lo que se conoce con el término anglosajón de "kitchen pharmacy".
- -Se hace una propuesta de preparación de las fórmulas magistrales antes descritas, proponiendo métodos galénicos alternativos para mejorar las características físico-químicas que influyen en la estabilidad del medicamento, el confort y seguridad de uso. Se prepararon estos medicamentos con las modificaciones propuestas, se realizaron pruebas de estabilidad en el tiempo y se proponen fechas de caducidad y condiciones de conservación adecuadas a cada formulación.

INTRODUCCIÓN

1.- LA FORMULACIÓN MAGISTRAL DE MEDICAMENTOS.

En el pasado, formulación magistral era sinónimo de Farmacia. A lo largo de la historia y desde que se produce la separación de la medicina y la farmacia, el farmacéutico ha preparado el medicamento, según la prescripción de un médico, de manera individualizada para cada paciente en lo que se ha conocido desde siempre como fórmula magistral.

Desde principios del siglo XX, la industria farmacéutica comienza a producir gran cantidad de fármacos en multitud de formas farmacéuticas y presentaciones, disminuyendo paulatinamente la necesidad de la preparación de medicamentos en formulas magistrales. Sin embargo, es a finales del siglo XX cuando la situación comienza a cambiar: la industria farmacéutica, por diversos motivos, no puede suministrar todos los medicamentos que los pacientes necesitan. Esta necesidad de medicación individualizada ha promovido un desarrollo importante de la formulación magistral.

Hasta ahora la preocupación primordial del sistema nacional de salud era poner los medios para permitir el acceso al medicamento para toda la población, pero una vez conseguida la universalización de la sanidad se constata la existencia de grupos de enfermos con patologías para las cuales no existe tratamiento y que solamente pueden ser atendidas con la preparación por el farmacéutico de medicamentos en fórmulas magistrales.

La difusión de la información mediante congresos, reuniones científicas e Internet permiten al profesional médico un rápido conocimiento de los avances terapéuticos pero la lentitud de las autoridades regulatorias en la aprobación de los registros de nuevos medicamentos implica que pasen meses, e incluso años, hasta disponer de los nuevos medicamentos en nuestro país. Los pacientes

españoles pueden, mediante fórmulas magistrales, y deben, en cuanto tienen derecho a la salud, ser medicados con sustancias aprobadas por instituciones de reconocido prestigio, que o bien son medicamentos huérfanos o ha cesado su fabricación industrial o no han sido registrados como especialidades en España.

La publicación del Real Decreto 175/2001 de Normas de Correcta Elaboración y Control de Calidad de Fórmulas Magistrales y Preparados Oficinales⁴³ ha supuesto un gran avance para la formulación magistral. Su cumplimiento por las Oficinas de Farmacia y Servicios Farmacéuticos Hospitalarios garantiza la calidad de las preparaciones. Estas normas exigen locales correctamente acondicionados para su elaboración, establecen normas de vestuario e higiene del personal, documentación, maquinaria y utillaje, limpieza del laboratorio y recomiendan pautas procedimentales estrictas para la dirección y control del personal, gestión de materias primas, envases y embalajes, intermedios de preparación, producto acabado con los controles de calidad correspondientes y una dispensación activa. Hoy día las fórmulas magistrales y preparados oficinales son medicamentos con todas las garantías de calidad.

1.1.- IMPORTANCIA DE LA FORMULACIÓN MAGISTRAL EN LA CALIDAD ASISTENCIAL.

Una sociedad moderna no puede pasar por alto los colectivos de pacientes que no tienen un tratamiento adecuado a su peculiar patología. La formulación magistral provee a la sociedad de una calidad asistencial de primer orden.

La formulación magistral se consideraba indispensable en una Atención Farmacéutica moderna. No se concibe en estos tiempos la existencia de tantos pacientes sin tratamiento farmacológico, discriminados por ser diferentes o por no ser rentables.

La formulación magistral es necesaria en multitud de situaciones como las siguientes:

1.2.- LIMITACIÓN DE DOSIS.

La industria farmacéutica produce medicamentos con una limitada variedad de dosis. En algunos casos estas "tallas únicas" no son suficientes o apropiadas y es necesario hacer uso de la formulación magistral para que la dosis de un medicamento se adapte a un determinado paciente. La adecuación de dosis tiene su máxima utilidad en tratamientos pediátricos y geriátricos.

1.3 LIMITACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS.

La industria farmacéutica provee los medicamentos en una limitada variedad de formas farmacéuticas; generalmente se fabrica el medicamento en forma oral (comprimido o cápsula) exclusivamente. Cada vez hay menos inyectables, supositorios, jarabes y colirios. De esta manera no se atiende a todas las necesidades de niños, bebés prematuros, pacientes de edad avanzada, así como otros grupos de pacientes con características especiales.

De hecho, los laboratorios farmacéuticos que fabrican formas pediátricas de un medicamento, obtienen una patente especial con protección adicional y, sin embargo, en muchos casos no resulta económicamente rentable y cesa la fabricación. En estos casos, la formulación magistral deviene imprescindible.

Un medicamento, autorizado para tratar la artritis por vía oral, podría prescribirse en forma de gel transdérmico para tratar la artritis por vía tópica en el caso de que se deseara evitar un riesgo de úlcera gástrica, por los efectos secundarios indeseables de los antiinflamatorios por vía oral, con el consiguiente ahorro para el Sistema Nacional de Salud.

1.4 PACIENTES HOSPITALIZADOS.

Un porcentaje significativo de las necesidades terapéuticas de los pacientes hospitalizados pueden satisfacerse con medicamentos magistrales.

Por ejemplo, la nutrición parenteral total (lípidos, hidratos de carbono y aminoácidos por vía endovenosa) necesaria durante el postoperatorio de las intervenciones a nivel intestinal o grandes quemados. Estos pacientes no podrían ser medicados de manera adecuada, ni se podría mantener el estado nutricional requerido durante su restablecimiento, sin la existencia de la formulación magistral.

1.5 CUIDADOS PALIATIVOS.

Las terapias utilizadas en pacientes terminales incluyen la elaboración de numerosos medicamentos personalizados, que son la clave para permitir a los pacientes acabar sus vidas en ausencia de dolor y con el máximo grado posible de confort.

Los pacientes terminales presentan frecuentemente dificultades para tragar medicamentos y, a veces, carecen de la masa corporal mínima necesaria para recibir varias inyecciones diarias.

Como alternativa, la formulación magistral permite la elaboración de medicamentos adaptados para ser administrados por inhalación oral, por vía nasal, tópica, transdérmica, intratecal y rectal.

1.6 MEDICAMENTOS DEJADOS DE FABRICAR.

La industria farmacéutica ha dejado de fabricar miles de medicamentos durante los últimos 25 años, muchos de ellos por motivos exclusivamente comerciales. En muchos casos se trata de

medicamentos importantes para el tratamiento de patologías poco prevalentes, eficaces y con unos resultados comprobados por el uso. La única manera de acceder a ellos en la actualidad es a través de la formulación magistral.

1.7 DESABASTECIMIENTOS DE MEDICAMENTOS.

En la mayoría de los casos, los medicamentos en desabastecimiento temporal pueden ser formulados en las farmacias, mientras se soluciona el problema de la especialidad industrial.

1.8 MEZCLAS ENDOVENOSAS EN HOSPITALES.

Muchos, si no todos, de los imprescindibles medicamentos endovenosos utilizados en hospitales y clínicas son fórmulas magistrales. Con las mezclas intravenosas se evitan al paciente inyecciones o administraciones múltiples y, además, el hospital ahorra tiempo y recursos en personal. Es difícil imaginar hoy en día la rutina de un hospital sin la existencia de las mezclas endovenosas en quimioterapia, anestesia, alimentación intravenosa y por sonda etc.

1.9 MEDICAMENTOS HUÉRFANOS.

La formulación magistral permite la atención farmacológica de patologías que han quedado sin el mejor tratamiento por la desaparición de especialidades con baja rentabilidad o que consumían muchos recursos industriales frente a otras especialidades más modernas que en algunos casos las sustituyen aunque no sean igual de efectivas.

1.10 PATOLOGÍA HUÉRFANAS.

Debido a la baja prevalencia de algunas enfermedades, la industria farmacéutica no produce medicamentos para estas enfermedades que

se pueden calificar como raras por insuficiente número de enfermos o por la aparición o desvío hacia alternativas terapéuticas más rentables.

1.11 COLECTIVOS ESPECIALES DE PACIENTES.

Aquí pueden incluirse los pacientes terminales que necesitan analgesia, pacientes con terapia hormonal sustitutiva bioidéntica (BHRT), tratamiento de lesiones deportivas con limitado arsenal terapéutico por problemas de "doping", patologías dentales, patologías dermatológicas refractarias a tratamientos convencionales, pacientes con alergias medioambientales, alergia a excipientes, colorantes, conservantes etc.

En los tratamientos contra el cáncer aparecen con frecuencia "cócteles magistrales", o mezclas de medicamentos anticancerosos para quimioterapia, que no estarían disponibles si no fuera por la formulación magistral. Ciertos medicamentos específicos para cirugía oftálmica, cirugía traumatológica y tratamiento del dolor sólo están disponibles como fórmulas magistrales.

1.12 NUEVOS ENFOQUES TERAPÉUTICOS.

La rapidez con que se transmiten los avances científicos permite conocer nuevos enfoques terapéuticos de medicamentos para indicación distinta a la autorizada en el registro de la especialidad conocido con el término "off label" o "fuera de indicación". Muchas de estas utilizaciones "fuera de indicación" necesitan una reformulación de la especialidad o la preparación de una forma farmacéutica distinta a la especialidad partiendo del principio activo. La utilización fuera de indicación ha sido legislada en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales

1.13 FORMULACIÓN VETERINARIA.

Existen en la actualidad un número relativamente pequeño de medicamentos específicos para determinadas especies animales. La variedad de especies exóticas que han pasado a la categoría de animales de compañía necesitan de la formulación de medicamentos especiales. Del mismo modo han aumentado las especies, más o menos salvajes, introducidas como animales de granja que necesitan tratamientos medicamentosos.

Cuando se necesita tratar a estos grupos de animales de forma satisfactoria, hay que recurrir a la formulación magistral de medicamentos.

1.14 ESTUDIOS CLÍNICOS

En la actualidad existe demanda de medicamentos para *ensayos clínicos no comerciales* en los que detrás del promotor del ensayo no se encuentra ningún laboratorio comercializador interesado.

Aunque en la legislación de ensayos clínicos no aparece la farmacia comunitaria o la farmacia hospitalaria como fabricante de medicamentos para dichos ensayos, es evidente que tampoco lo prohíbe expresamente por lo que la AEMPS debería permitir que las farmacias puedan preparar dichos medicamentos.

1.15 FORMULACIÓN EN MEDICINA NUCLEAR.

Cada día se realizan en un hospital de nuestras ciudades numerosos procedimientos radiactivos diferentes, la mayoría de ellos dirigidos a la visualización de órganos: determinación del flujo sanguíneo y de la función cardíaca, bloqueo de la vesícula biliar, medidas de la capacidad pulmonar y valoración de problemas de estancamiento pulmonar, visualización de huesos en busca de fracturas, infecciones,

artritis, tumores cerebrales, hemorragias internas, localización de una infección, medida de la función tiroidea y determinación de la presencia y estado de propagación de un cáncer. Muchos de los marcadores radioactivos utilizados en medicina nuclear son preparados extemporáneamente a partir de precursores por los servicios farmacéuticos de estos centros.

1.16 PREVENCIÓN DE LA AUTOMEDICACIÓN.

Es una posibilidad demostrada que, en algunos casos de automedicación irresponsable por parte del enfermo, el médico ha optado por la formulación magistral como herramienta para evitarla, al ser necesaria la receta para solicitar el preparado, quedar registrado y efectuarse un seguimiento por parte del prescriptor y del farmacéutico evita la utilización indiscriminada de los medicamentos. El hecho de no llevar prospecto, sino exclusivamente la información oral o escrita que el farmacéutico proporciona para su correcta utilización, puede frenar el afán de consumismo, así como la tentación de aconsejar estos medicamentos a personas del entorno inmediato del enfermo.

1.17 ELIMINACIÓN DE ADITIVOS.

En la mayoría de los casos no es necesaria la inclusión de conservantes, estabilizantes, antioxidantes y otros aditivos o la posibilidad de permitir una disminución importante de las cantidades a añadir en las fórmulas magistrales, bien porque en su composición no lleven sustancias susceptibles de contaminación, bien por la presencia en la formulación de sustancias inhibidoras de la proliferación microbiana o bien, como ocurre en la mayoría de los casos, por su inmediatez en la utilización de las mismas.

El tiempo que transcurre desde que se fabrica un medicamento industrial hasta su aplicación o consumo por parte del enfermo puede ser de bastantes meses e incluso años. Si consideramos además las variaciones inevitables de temperatura, humedad, presión atmosférica, vibraciones debidos al transporte y almacenaje en lugares que pueden ser muy alejados geográficamente de su lugar de fabricación, implica la utilización de aditivos que protejan al producto de la contaminación, la oxidación, o la desestabilización pero que pueden ser perjudiciales para muchos pacientes.

1.18 PRINCIPIOS ACTIVOS CON EXCIPIENTES NOVEDOSOS.

Los avances tecnológicos en el mundo de la química farmacéutica permiten disponer de nuevas sustancias inactivas farmacológicamente pero que, adecuándolas convenientemente a principios activos clásicos, dan como resultado formas farmacéuticas más activas y/o más inocuas, fundamentalmente en el campo de la dermatología.

1.19 ANTÍDOTOS Y DESINTOXICANTES.

Gran parte de los antídotos no son fabricados por la industria por lo que se preparan en formulación magistral para dotar las reservas obligatorias por ley en los hospitales y dispensarios de urgencias en otro ejemplo de como la legislación deviene obsoleta al no contemplar las necesidades reales de la sanidad.

2.- LA FORMULACIÓN MAGISTRAL DE MEDICAMENTOS OBLIGATORIAMENTE ESTÉRILES.

Dentro del ejercicio profesional del farmacéutico de Oficina de Farmacia la preparación de fórmulas magistrales estériles requiere unas bases y condiciones de trabajo que conduzcan a la obtención de medicamentos con garantía de esterilidad. Por medio de un control dinámico de los procesos implicados en la preparación podremos

realizar una validación de la técnica que asegure efectivamente la esterilidad del preparado final.

Existen pocos trabajos que traten el aspecto particular de la fabricación de medicamentos estériles que no sean una recopilación más o menos com entada de las normas de fabricación industrial de medicamentos como las Good Manufacturing Practices (GMP) de la FDA, Normas de Correcta Fabricación (NCF) de la Comunidad Europea, Orange Guide, Guía de Normas de Correcta Fabricación (NCF) de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario publicados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), etc. Todas estas normas se refieren a **procesos industriales de fabricación** donde exponen lo que es preciso hacer, pero no explican los métodos, ni los requisitos para cumplirlas y ninguna de ellas detalla la operatoria a seguir en la preparación de medicamentos industriales y menos la operatoria en la preparación de formulas magistrales estériles en el laboratorio de farmacia comunitaria o en el servicio farmacéutico hospitalario.

La Guía de Normas de Correcta Fabricación (NCF) Industrial de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario publicados por la AEMPS dedica el Anexo I a la Fabricación Industrial de Medicamentos Estériles, cuya primera versión es de septiembre de 2003 y que ha entrado en vigor en marzo de 2009 a excepción del capsulado de viales que entró en vigor en marzo de 2010, indica que:

*...la fabricación de productos estériles está sujeta a requisitos especiales para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de pirógenos. **Depende, en gran parte, de la habilidad, formación y actitud del personal implicado.** La Garantía de Calidad reviste una importancia especial y esta fabricación debe seguir estrictamente métodos de*

preparación y procedimientos cuidadosamente establecidos y validados. La garantía de la esterilidad y de otros aspectos de calidad de los medicamentos no debe depender únicamente de los ensayos realizados al final del proceso o sobre el producto terminado.

En la formulación magistral de medicamentos estériles **el personal implicado en la preparación** es titulado farmacéutico que aporta un plus de Garantía de Calidad, pues asegura que el operador tiene suficiente dominio de aspectos físico-químicos de las materias primas, de la contaminación microbiológica que se puede producir durante la fabricación y las precauciones a tomar para evitarla, de los procesos de higiene de personal y desinfección de locales, mobiliario y utillaje, de la calidad microbiológica y contaminación por partículas del aire inyectado en las salas blancas, flujos de personal, control de calidad de las preparaciones intermedias con seguimiento de Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) cuidadosamente establecidos y validados y con la realización de los controles de calidad en productos intermedios y producto final, realizando una validación continua de procesos con el objetivo de alcanzar la calidad total.

En este trabajo hemos adecuado dicha normativa industrial de NCF a la preparación de fórmulas magistrales.

PARTE GENERAL

CAPÍTULO I.- FORMULACIÓN MAGISTRAL. LEGISLACIÓN GENERAL

Tanto la Administración Central del Estado como las distintas Comunidades Autónomas han legislado, conscientes de su importancia, la actividad profesional de la formulación magistral.

La actividad profesional de la formulación magistral está legislada a nivel estatal fundamentalmente por la Ley de Garantías y Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios (Ley GURME) y por el Real Decreto 175/2001 de 23 de Febrero de Normas de Correcta Elaboración y Control de Calidad de Fórmulas magistrales y Preparados Oficinales⁽⁴³⁾. (RD175/2001).

En los tratamientos con fórmulas magistrales y preparados oficinales contra la obesidad, celulitis u otras patologías concomitantes se debe tener en cuenta la Orden de 14 de febrero de 1997 por la que se establecen determinados requisitos en la prescripción y dispensación de fórmulas magistrales y preparados oficinales para tratamientos peculiares.

Las distintas Comunidades Autónomas han publicado desarrollos normativos del RD 175/2001 estableciendo una "categorización" de farmacias en función de si elaboran o no fórmulas magistrales y en función de las formas farmacéuticas que elaboran, creando además un registro de farmacias y servicios farmacéuticos hospitalarios que fabrican fórmulas magistrales para otras farmacias en lo que se conoce como "formulación magistral a terceros" regulando esta práctica ancestral pero no han publicado normas específicas para la preparación de fórmulas magistrales estériles.

1.- ARTÍCULOS QUE APLICAN A LA FORMULACIÓN MAGISTRAL EN LA LEY DE GARANTÍAS Y USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO (LEY GURME)

Artículo 6. Medicamentos legalmente reconocidos.

Art. 6.1.- Sólo serán medicamentos los que se enumeran a continuación:

a) Los medicamentos de uso humano y de uso veterinario elaborados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial.

b) Las fórmulas magistrales.

c) Los preparados oficinales.

d) Los medicamentos especiales previstos en esta ley.

Art. 7.9.- Fórmula magistral: *el medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por un farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de los principios activos que incluye, según las normas de correcta elaboración y control de calidad establecidas al efecto, dispensado en oficina de farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario en los términos previstos en el artículo 41.5.*

Art. 7.10.- Preparado oficial: *aquel medicamento elaborado según las normas de correcta elaboración y control de calidad establecidas al efecto y garantizado por un farmacéutico o bajo su dirección, dispensado en oficina de farmacia o servicio farmacéutico, enumerado y descrito en el Formulario Nacional destinado a su*

entrega directa a los enfermos a los que abastece dicha farmacia o servicio farmacéutico.

Artículo 37. Distribución y dispensación de medicamentos veterinarios

Art. 37.2.- La dispensación al público de los medicamentos, fórmulas magistrales y preparados oficinales veterinarios se realizará exclusivamente por:

a) *Las oficinas de farmacia legalmente establecidas, que además serán las únicas autorizadas para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales y preparados oficinales.*

Artículo 41. Requisitos de las fórmulas magistrales.

Art. 41.1.- *Las fórmulas magistrales serán preparadas con sustancias de acción e indicación reconocidas legalmente en España, de acuerdo con el artículo 43.1 de esta Ley y según las directrices del Formulario Nacional.*

Art. 41.2.- *Las fórmulas magistrales se elaborarán en las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos legalmente establecidos que dispongan de los medios necesarios para su preparación de acuerdo con las exigencias establecidas en el Formulario Nacional.*

No obstante, las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos que no dispongan de los medios necesarios, excepcionalmente y sin perjuicio de lo establecido en el artículo 66.2, podrán encomendar a una entidad de las previstas en esta ley, autorizada por la administración sanitaria competente, la realización de una o varias fases de la elaboración y/o control de fórmulas magistrales.

Art. 41.3.- *En la preparación de fórmulas magistrales se observarán las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.*

Art. 41.4.- *Las fórmulas magistrales destinadas a los animales estarán prescritas por un veterinario y se destinarán a un animal individualizado o a un reducido número de animales de una explotación concreta que se encuentren bajo el cuidado directo de dicho facultativo. Se prepararán por un farmacéutico, o bajo su dirección, en su oficina de farmacia.*

Art.41.5.- *Las fórmulas magistrales irán acompañadas del nombre del farmacéutico que las prepare y de la información suficiente que garantice su correcta identificación y conservación, así como su segura utilización.*

Art. 41.6.- *Para la formulación magistral de sustancias o medicamentos no autorizados en España se requerirá el régimen previsto en el artículo 23 de esta ley.*

Artículo 42. Requisitos de los preparados oficinales.

Art.42.1.- *Los preparados oficinales deberán cumplir las siguientes condiciones:*

- a) *Estar enumerados y descritos en el Formulario Nacional.*
- b) *Cumplir las normas de la Real Farmacopea Española.*
- c) *Ser elaborados y garantizados por un farmacéutico de la oficina de farmacia, o del servicio farmacéutico que los dispense.*
- d) *Deberán necesariamente presentarse y dispensarse bajo principio activo o, en su defecto, una denominación común o científica y en ningún caso bajo marca comercial.*

e) *Los preparados oficinales irán acompañados del nombre del farmacéutico que los prepare y de la información suficiente que garantice su correcta identificación y conservación, así como su segura utilización.*

Art. 42.2.- *Excepcionalmente, y sin perjuicio de lo establecido en el artículo 66.2, las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos que no dispongan de los medios necesarios podrán encomendar a una entidad legalmente autorizada para tal fin por la administración sanitaria competente, la realización de una o varias fases de la elaboración y/o control de, exclusivamente, aquellos preparados oficinales que respondan a una prescripción facultativa*

Art. 42.3.- *Los preparados oficinales destinados a los animales serán elaborados en farmacia de acuerdo con las indicaciones de un formulario y serán entregados directamente al usuario final.*

Artículo 43. Formulario Nacional.

Art. 43.1.- *El Formulario Nacional contendrá las fórmulas magistrales tipificadas y los preparados oficinales reconocidos como medicamentos, sus categorías, indicaciones y materias primas que intervienen en su composición o preparación, así como las normas de correcta preparación y control de aquéllos.*

Art. 43.2.- *Las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos deben garantizar que disponen de acceso a la documentación correspondiente al Formulario Nacional.*

Art. 43.3.- *Queda expresamente prohibida la publicidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.*

Artículo 66. Fabricación por terceros.

Art. 66.2.- *Excepcionalmente y cuando así lo requiera la atención a sus pacientes, los servicios de farmacia hospitalaria y oficinas de farmacia podrán encomendar, a una entidad legalmente autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), la realización de alguna fase de la producción de una preparación concreta o de su control analítico.*

Artículo 100. Infracciones

a) Infracciones Leves:

Realizar publicidad de fórmulas magistrales o de preparados oficinales.

b) Infracciones Graves:

- 1. Prescribir y preparar fórmulas magistrales y preparados oficinales incumpliendo los requisitos legales establecidos.*
- 2. Negarse a dispensar medicamentos sin causa justificada*
- 3. Dispensar medicamentos sin receta, cuando ésta resulte obligada.*

c) Infracciones muy graves:

Preparar remedios secretos.

2.- REAL DECRETO 175/2001 de 23 DE FEBRERO DE NORMAS DE CORRECTA ELABORACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE FORMULAS MAGISTRALES Y PREPARADOS OFICINALES ⁽⁴³⁾

Con su aprobación, las autoridades sanitarias reconocen explícitamente la importancia que tienen para el sistema nacional de salud la preparación de medicamentos en fórmulas magistrales y preparados oficinales.

Transcribimos unos párrafos del preámbulo que definen el espíritu de esta ley:

*“...de conformidad con lo expuesto, la incorporación de nuevas formas galénicas a las ya tradicionales, así como el progresivo empleo de fármacos cada vez más potentes, aconsejan que, no sólo en el campo de la tecnología farmacéutica industrial, sino también en el más limitado de las preparaciones que se realizan tanto en las oficinas de farmacia como en los servicios farmacéuticos, las Administraciones sanitarias adopten las **oportunas medidas para que la actividad profesional relativa a la formulación magistral y las preparaciones oficinales se ajusten, con el necesario rigor, a pautas procedimentales estrictas y fielmente reproducibles.***

*En este sentido, con independencia de que en el Formulario Nacional, a cuya publicación precede la presente norma, se establezcan especiales **condiciones para la correcta elaboración y control de determinadas fórmulas magistrales y preparados oficinales** y sin perjuicio de que modificaciones legislativas que puedan adoptarse hagan posible una flexibilización en la regulación sobre la materia, el presente Real Decreto viene a desarrollar los artículos 35 y 36 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, aprobándose mediante el mismo las normas de correcta elaboración y control de calidad aplicables, con carácter general, a las fórmulas magistrales y preparados oficinales.*

*El presente Real Decreto tiene **carácter de legislación de productos farmacéuticos** a los efectos previstos en el artículo 149.1.16.a de la Constitución, y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 2.1 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.*

Objeto: el objeto de esta norma es **permitir al farmacéutico garantizar la calidad de sus preparaciones**. Las normas de correcta elaboración y control de calidad describen las **condiciones generales mínimas que deben reunir el personal, los locales, el utillaje, la documentación, las materias primas utilizadas y los materiales de acondicionamiento, la elaboración, el control de calidad y dispensación**. En ellas se contemplan todos los aspectos que influyen directa o indirectamente en la calidad de las preparaciones que se realizan tanto en las oficinas de farmacia como en los servicios farmacéuticos.

Para conseguir el **objetivo de calidad** de forma fiable es necesaria la **implantación** en todas las unidades de elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales **de un sistema de garantía de calidad** que asegure que:

- a) Las fórmulas magistrales y preparados oficinales **se elaboren y controlen** según las normas de correcta elaboración y control de calidad.
- b) Las **responsabilidades** del personal estén especificadas.
- c) Existan disposiciones sobre la **aprobación** definitiva de cada preparado, su almacenaje, distribución y manipulación posterior, de forma que su calidad se mantenga íntegra hasta la fecha de caducidad.

El farmacéutico elaborador de fórmulas magistrales y preparados oficinales evaluará el grado de aplicación y conformidad de sus procedimientos a estas normas, mediante la realización y registro de **auto inspecciones periódicas**, y llevará a cabo las medidas correctoras necesarias. (RD 175/2001)

Son también interesantes las definiciones pues clarifican lo que se considera un producto intermedio, un lote y un producto terminado.

A los efectos de lo recogido en las presentes normas se entiende por:

1. Acondicionamiento: todas las operaciones, incluido el envasado y etiquetado, a que debe someterse un producto a granel para convertirse en un producto terminado.

9. Lote: cantidad definida de una materia prima, de material de acondicionamiento o de un producto elaborado en un proceso o serie de procesos determinados, bajo condiciones constantes. La cualidad esencial de un lote es su homogeneidad.

13. Preparación: conjunto de operaciones, de carácter técnico, que comprenden la elaboración de la fórmula magistral o preparado oficial bajo una forma farmacéutica determinada, su control y acondicionamiento siguiendo las normas de correcta elaboración.

17. Producto a granel: producto que ha pasado por todas las fases de preparación, excepto el acondicionamiento final.

18. Producto terminado: medicamento que ha pasado por todas las fases de preparación, incluyendo su acondicionamiento en el envase final.

3.- LEGISLACIÓN QUE APLICA A LA FORMULACIÓN MAGISTRAL DE ESTÉRILES

La **Ley de Garantías y Uso Racional del Medicamento (GURME)** no tiene artículos que se refieran específicamente a la preparación de fórmulas magistrales estériles.

Solamente el RD 175/2001 explicita:

2.1.4 El tamaño (de la zona de preparación) debe ser suficiente para evitar los riesgos de confusión y contaminación durante las operaciones de preparación. Dependiendo de las cantidades o de la naturaleza de los productos que se manejen, puede ser necesario disponer de un espacio cerrado, totalmente reservado, para las operaciones de preparación.

Si se elaboran preparados estériles, será necesario que la zona destinada a tal fin se encuentre aislada, con suelos, techos y paredes que hagan posible la limpieza con agentes antisépticos, y con los mecanismos de filtración del aire adecuados. Los requisitos de la zona, en cuanto a contaminación microbiana y de partículas, se establecerán por cada responsable en función del tipo de preparado, proceso de fabricación y tecnología de esterilización que minimice el riesgo de contaminación cruzada⁽¹⁹⁰⁾ (43).

Donde, como podemos apreciar, el legislador deja en manos del profesional farmacéutico –como entendemos que debe ser- definir los requisitos de la zona de preparación de estériles respecto a instalaciones, contaminación microbiana y por partículas introduciendo el concepto de “... en función del tipo de preparado y proceso de fabricación...” concepto que si ha sido desarrollado por la USP de los USA en el capítulo <797>⁽²⁵⁵⁾.

CAPÍTULO II.- NORMATIVA.

1.- NORMATIVAS APLICABLES. ANTECEDENTES NORMATIVOS

El 29 de Noviembre de 2001 la USGSA (*United States General Services Administration*) anuló la norma Federal Standar 209-E siendo sustituida por los estándares ISO (*International Organization for Standardization*) 14644-1 y 14644-2 (partes 1 y 2) que es la única normativa aplicable sustituyendo a todos los efectos al Federal Standar 209 en los USA.

Dado el carácter pionero de la norma americana -la primera versión apareció el 16 Diciembre 1963- está derogación supone un cambio importante hacia la normalización ISO-14644 en todo el mundo.

En Europa existen en este momento dos textos reglamentarios: Las **Normas de Correcta Fabricación (NCF)** de aplicación exclusiva a la **fabricación industrial de medicamentos** que dedica su Anexo I a las normas aplicables a la fabricación industrial de medicamentos estériles y la **Norma UNE EN/ISO 14644** aplicable a la caracterización de todo tipo de salas limpias, sean o no farmacéuticas.

2.- NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN (NCF)

Las Normas de Correcta Fabricación Industrial (NCF) de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario de la Comunidad Europea publicadas en España por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), dedica el Anexo I a proporcionar las directrices en la Fabricación Industrial de Medicamentos Estériles. La primera versión, publicada en septiembre de 2003, ha entrado en vigor en marzo de 2009, a excepción del capsulado de viales que entró en vigor en marzo de 2010 ⁽⁶⁾. Estas Normas especifican en su Anexo I dedicado a los estériles que:

...la fabricación de productos estériles está sujeta a requisitos especiales para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de pirógenos. **Depende, en gran parte, de la habilidad, formación y actitud del personal implicado.** La Garantía de Calidad reviste una importancia especial y esta fabricación debe seguir estrictamente métodos de preparación y procedimientos cuidadosamente establecidos y validados. La garantía de la esterilidad y de otros aspectos de calidad de los medicamentos no debe depender únicamente de los ensayos realizados al final del proceso o sobre el producto terminado.

En la formulación magistral el personal implicado en la preparación es, en la mayoría de casos, titulado farmacéutico que aporta un plus de calidad, pues asegura que el operador tiene suficiente dominio de los aspectos microbiológicos, físico-químicos, estabilidad de las sustancias implicadas en la fabricación o preparación de la fórmula magistral con conocimiento de las técnicas de preparación, higiene y esterilización de locales, maquinaria y utillaje, calidad del aire empleado, flujos de personal, control de calidad de las preparaciones intermedias con seguimiento de procedimientos cuidadosamente establecidos y validados y control de calidad del producto final.

Las Normas de Correcta Fabricación industrial de medicamentos establecen la monitorización de los medicamentos estériles que **"...obligatoriamente se deben fabricar en zonas limpias con accesos a través de esclusas, con un nivel de limpieza del aire adecuado y dotadas de aire filtrado a través de filtros de eficacia determinada..."** distinguiendo entre condiciones "en reposo" y condiciones "en funcionamiento".

Las operaciones de preparación de componentes, preparación del producto y llenado deben realizarse teniendo en cuenta si tienen

esterilización terminal o son de fabricación aséptica en alguna de sus fases.

Se señala que la monitorización debe ser *frecuente* sin establecer periodicidad y que *los resultados obtenidos deben estudiarse al revisar la documentación del lote para la liberación del producto terminado...* y que *... las superficies y el personal deben supervisarse en su carga microbiológica tras operaciones críticas*. Además, se dan orientaciones para la monitorización desde el punto de vista microbiológico que no existen en la Norma ISO 14644.

Visto que no disponemos de unas Normas específicas para la preparación de Fórmulas Magistrales Estériles intentaremos trasponer el Anexo I de las NCF a la actividad de formulación magistral de medicamentos estériles, teniendo en cuenta que **dichas Normas aplican a la fabricación industrial de especialidades farmacéuticas**.

Por todo ello, para la clasificación de salas seguiremos los criterios de las NCF europeas y la determinación se efectuará siguiendo la metodología establecida por la Norma ISO 14644. (Anexo I)

3.- NORMATIVA ISO-14644

Hay que destacar que la Norma ISO-14644 únicamente establece como determinante y obligatorio, el recuento de partículas en el aire, ya que de su concentración depende la clasificación de la sala limpia y NO tiene en cuenta si en estas partículas hay microorganismos viables. Solamente establece los procedimientos a seguir para la cualificación y monitorización de partículas en salas limpias en general, considerando los microorganismos como simples partículas.

4.- CALIDAD DEL AIRE EN NCF / UNE-ISO-14644. DEFINICIONES

“Zona limpia”.- Zona cuyo ambiente está controlado de forma determinada respecto a la contaminación microbiológica y por partículas, que está construida y se utiliza de forma que queda reducida la introducción, producción y retención de contaminantes en dicha zona.

“Clasificación de Zonas”.- Las zonas o salas limpias se clasifican en cuatro grados en GMP: A,B,C y D y en nueve “Clase N” en las ISO-14644.

“En reposo”.- Clasificación de sala en NCF que se realiza cuando la instalación está completa, incluyendo los equipos de producción, funcionando pero sin que esté presente el personal.

“En funcionamiento”.- Clasificación de sala cuando la instalación está funcionando de acuerdo con lo especificado, incluido el personal.

“Dispuesta para funcionar”.- Clasificación de zona limpia en la Norma ISO-14644 cuando la instalación está completa y funcionando pero sin dispositivos de producción, materiales o personas.

“Funcionamiento en vacío”.- Clasificación de zona limpia en Norma ISO-14644 cuando la instalación está completa, incluyendo los dispositivos de producción, pero sin personal.

“Funcionando”.- Clasificación de zona limpia en ISO-14644 cuando la instalación está funcionando de acuerdo con lo especificado incluido el personal.

5.- CLASIFICACIÓN DE ZONAS Y SALAS BLANCAS

Normas Europeas NCF.- El sistema aplicado para la clasificación de zonas limpias en las Normas de Correcta Fabricación es la concentración ambiental de partículas de dos tamaños: de 0,5 micras y de 5 micras. La clasificación de salas limpias y dispositivos de aire limpio deben clasificarse, de preferencia, según la Norma EN ISO 14644-1

Las "zonas limpias" se clasifican en cuatro grados o clases: [A,B,C,D] definidos por la máxima concentración admisible de partículas por metro cúbico de aire, para partículas iguales o menores de 0,5 micras y iguales o mayores de 5 micras en dos condiciones de ensayo: "en reposo" y "en funcionamiento". (ANEXO I)

6.- NORMAS UNE/EN/ISO-14644.

Es la máxima concentración de partículas de 0,1 y 5 micras por metro cúbico de aire para un determinado tamaño de partículas: 0,1 μ 0,2 μ 0,3 μ 0,5 μ y 5 micras en tres condiciones de ensayo "Dispuesta para funcionar" "Funcionando en vacío" "Funcionando".

Dado que las NCF solo tienen en cuenta las condiciones "en reposo" y "funcionando" y las partículas de 0,5 y 5 micras solamente tendremos en cuenta estos tamaños y condiciones al aplicar las ISO 14644 en la validación de las salas limpias en los laboratorios de formulación magistral.

Hay que tener en cuenta que para el Grado A, la clasificación de partículas del aire es la ISO-4.8. Para el grado B (en reposo), la clasificación de partículas en el aire es la ISO-5 para los dos tipos de partículas considerados. Para el Grado C (en reposo y funcionamiento), la clasificación de partículas del aire es la ISO-7 y la

ISO-8 respectivamente. Para el grado D (en reposo), la clasificación de partículas del aire es la ISO-8, (ANEXO I)

Dentro del ejercicio profesional del farmacéutico de Oficina de Farmacia la preparación de fórmulas magistrales obligatoriamente estériles requiere unas bases y condiciones de trabajo que conduzcan a la obtención de medicamentos con garantía de esterilidad. Por medio de un control dinámico de los procesos implicados en la preparación podremos realizar una validación de la técnica que asegure efectivamente la esterilidad del preparado final.

CAPÍTULO III.- LA VÍA OCULAR

1.- ESTUDIO DE FÓRMULAS OFTÁLMICAS

1.1.- La Vía Ocular

Existen numerosas patologías oculares que necesitan ser tratadas de la manera más eficaz pero, al mismo tiempo, segura. Mientras que los medicamentos sistémicos se estudian en función de la concentración del fármaco, en la vía ocular tenemos tres tipos principales de administración en el lugar de acción:

- En superficie ocular (tópica)
- Inyectables en cámara anterior, intraoculares y retrobulbares
- Inyectables en zonas peri oculares

La superficie ocular es una zona poco vascularizada, por lo tanto la utilización de la vía oral u otra vía sistémica para tratamiento de patologías oculares no resulta adecuada, debido a que la llegada de los medicamentos por estas vías acaba siendo, en muchas ocasiones, poco eficaz. Esto hace que se requieran dosis elevadas de fármaco lo que lleva asociado problemas de toxicidad y aparición de efectos secundarios. Por eso, en el tratamiento de las patologías oculares la vía tópica es la más utilizada, ya que además, supone una forma sencilla de auto administración de la medicación⁽⁹¹⁾.

La vía tópica es bien tolerada por el paciente aunque presenta baja biodisponibilidad de la sustancia activa si se pretende que esta sustancia penetre hacia estructuras internas del ojo pues tanto la conjuntiva como la córnea cuentan con los párpados y las lágrimas para eliminar materiales extraños como el medicamento instilado que origina una reacción en cadena de producción de lágrima que diluye el principio activo, frecuencia de parpadeo que aumenta la eliminación hacia el conducto nasolagrimal.

A la hora de desarrollar una fórmula destinada a ser utilizada por esta vía se deben tener en cuenta tanto los aspectos anatómicos y fisiológicos del ojo así como las propiedades fisicoquímicas del fármaco⁽²²³⁾.

Cuando se administra un fármaco por esta vía, el grado de penetración va a depender, fundamentalmente, de las barreras fisiológicas que presenta el ojo, del sistema lagrimal y del drenaje, del estado del epitelio corneal, de la unión del fármaco a proteínas y metabolismo. El grado de penetración también dependerá de las propiedades fisicoquímicas del fármaco. Influyen el pH, la osmolaridad, la viscosidad, el balance hidrofilia-lipofilia, presencia de promotores de la absorción, tensioactivos, coadyuvantes y excipientes⁽¹⁰⁾⁽²²⁷⁾.

Los medicamentos más solicitados en formulación magistral de uso oftálmico son: Colirios en disolución acuosa y oleosa, emulsiones y suspensiones, baños oculares, soluciones de irrigación, pomadas, cremas, geles e inyectables intracamerales. Otras formas farmacéuticas como insertos, sistemas bioadhesivos, lentes de contacto terapéuticas, sistemas de liberación modificada, implantes (esponjas) etc no son trabajadas en formulación magistral por ahora aunque comienzan a prescribirse nanoemulsiones, liposomas y nanosomas, geles acrílicos bioadhesivos, suero autólogo, plasma rico en factores de crecimiento plaquetario, suero de células madre de cordón umbilical y colirios de factores de crecimiento tisular provenientes de membrana amniótica.

1.2.- Anatomía y Fisiología Ocular

El ojo se encuentra alojado en una cavidad ósea llamada órbita ocular. Posee seis músculos que permiten los movimientos, la

inervación nerviosa proviene de la rama oftálmica del nervio trigémino y la irrigación ocular se debe a la arteria oftálmica.

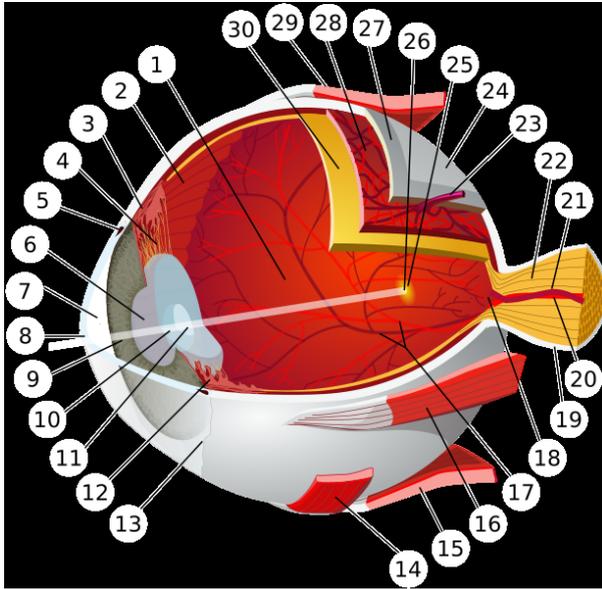


Fig 1.- Diagrama de un ojo humano.

1:humor vítreo 2:ora serrata 3:músculo ciliar 4:ligamento suspensorio del lente 5:canal de Schlemm 6:pupila 7:cámara anterior 8:córnea 9:iris 10:cortex del cristalino 11:núcleo del cristalino 12:cuerpo ciliar 13:conjuntiva 14:músculo oblicuo inferior 15:músculo recto inferior 16:músculo recto medial 17:arterias y venas retinianas 18:papila (punto ciego) 19:duramadre 20:arteria central

retiniana 21:vena central retiniana 22:nervio óptico 23:vena vorticosa 24:conjuntiva bulbar 25:mácula 26:fóvea 27:esclerótica 28:coroides 29:músculo recto superior 30:retina

Exceptuando los inyectables intracamerulares, las fórmulas magistrales van a ser aplicadas en la unidad anatómica-funcional conocida como *superficie ocular* que engloba diversas estructuras del ojo y los órganos anejos que protegen al ojo de la agresión externa. Bajo la denominación de superficie ocular consideramos a la conjuntiva, el limbo esclero corneal, el epitelio de la córnea y la película lagrimal. Los párpados, la glándula lagrimal principal y el sistema de drenaje lagrimal constituyen los anejos esenciales para la adecuada homeostasis de la superficie ocular, contribuyendo a la humectación y eliminación de sustancias.

Todo el complejo sistema de la *superficie ocular* se centra en la creación y mantenimiento de una película lagrimal estable con producción de factores de crecimiento epitelial para proteger el epitelio corneal⁽²⁶⁾⁽⁵²⁾⁽¹⁷¹⁾. (Fig. 1)

Párpados.- Constituyen la primera barrera mecánica de protección del globo ocular. Evitan la desecación de la córnea y conjuntiva, protegen la superficie ocular de traumatismos y por medio del parpadeo eliminan las sustancias de deshecho y renuevan la película lagrimal.

El cuerpo de los párpados constituye la *placa tarsal* donde se encuentran las glándulas de Meibomio, las glándulas holocrinas sebáceas de Zeis y las glándulas apocrinas de Moll de las que se desconoce su función.

Conjuntiva.- Es una membrana mucosa compuesta por epitelio estratificado no queratinizado y un estroma laxo. Tiene tres porciones: la *conjuntiva bulbar* que reviste el globo ocular desde el limbo hasta los fondos de saco, la *conjuntiva de los fondos de saco* y la *conjuntiva tarsal* hasta el borde libre de los párpados en la unión muco-cutánea.

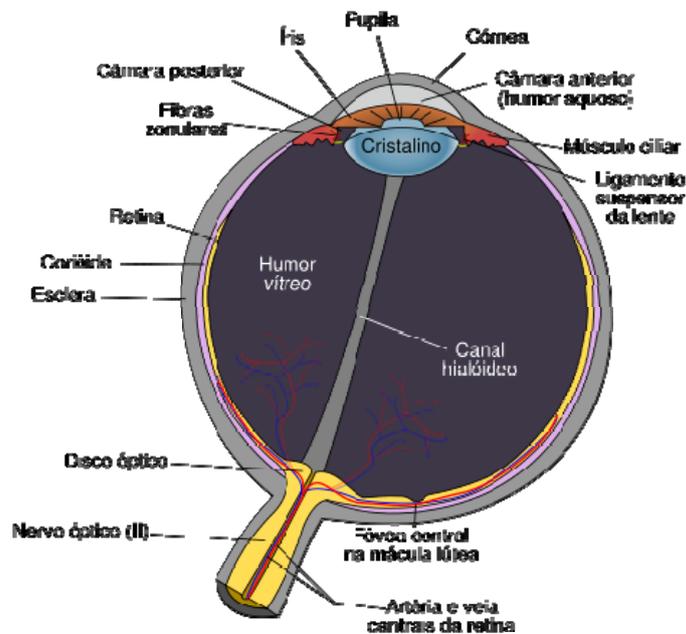


Fig.2. Esquema de la estructura del ojo.

La conjuntiva segrega la *mucina* –glicoproteínas de alto peso molecular- que es esencial para la transparencia de la córnea y disminuyen la tensión superficial de la lágrima confiriendo estabilidad a la lágrima.

Córnea.- es un tejido óptico transparente y avascular a través del cual se introduce la luz en el ojo. Tiene una enorme capacidad de refracción lo que permite que la luz, una vez que atraviesa la córnea, quede enfocada en la retina⁽¹²⁰⁾.

Está dividida en tres capas: Epitelio corneal, estroma y endotelio. La capa más externa, el epitelio corneal, está constituida por unas cinco capas de células en constante renovación y con una estructura muy regular de grosor aproximado de 50-60 micras y se caracteriza por los abundantes desmosomas en las uniones intercelulares y hemidesmosomas que anclan el epitelio a la membrana basal. Tiene como función principal servir de barrera frente a patógenos y frente a la captación de un exceso de líquido por parte del estroma. El metabolismo de las células epiteliales de la córnea requiere de oxígeno, glucosa, aminoácidos y vitaminas⁽²⁵³⁾ La glucosa, aminoácido y vitaminas proceden principalmente del humor acuoso, mientras que el oxígeno se obtiene por difusión desde la película lagrimal.

La capa intermedia, el estroma, representa el 90% del espesor de la córnea. Está constituida por fibras de colágeno y proteoglicanos que interaccionan entre sí formando una matriz extracelular de gran resistencia mecánica que contribuye a la transparencia corneal.

Por último, la capa interna, el endotelio corneal, está constituida por una única capa de células que no tienen capacidad de replicación. Estas células son imprescindibles para mantener la transparencia de la córnea al actuar como barrera entre el humor acuoso y el estroma y al permitir la entrada de nutrientes a éste último. Además, existe

un mecanismo endotelial de sistemas de transporte y de canales que regula el nivel de hidratación para mantener en buen estado la estructura del estroma⁽⁸⁰⁾.

La inervación sensitiva de la córnea tiene lugar a través de fibras de los nervios filiares largos, provenientes de la división oftálmica del trigémino que penetran en el estroma corneal a nivel del limbo nasal y temporal. La desinervación de la superficie corneal da origen a queratopatía neurotrófica con disminución del neurotrofismo epitelial, secreción de lágrima y frecuencia del parpadeo que conduce a una mayor pérdida de células epiteliales, que se agrava por la menor secreción lagrimal por disminución del parpadeo lo que conduce al aumento de la osmolaridad de la lágrima y concentración de sustancias tóxicas en la lágrima.

La queratopatía neurotrópica se caracteriza por hipoestesia corneal, erosiones epiteliales recurrentes y úlceras del estroma corneal, que en casos graves evoluciona a destrucción tisular y perforación⁽²⁶⁾.

El epitelio y el endotelio son lipídicos, en cambio, el estroma es acuoso (contiene entre 70 y 80% de agua). Por su naturaleza, estas capas constituyen barreras para fármacos hidrófilos y lipófilos respectivamente pudiendo limitar su penetración⁽¹⁵⁵⁾.

1.3.- Lagrimas y parpadeo

En la zona que rodea el ojo, se encuentran las glándulas lacrimales y las glándulas sebáceas, encargadas de lubricar la superficie corneal y la conjuntiva. Las glándulas lacrimales secretan las lágrimas y las glándulas sebáceas un líquido oleoso que se extiende sobre las lágrimas evitando su evaporación y así la sequedad ocular, protegiendo la córnea⁽⁶⁵⁾.

Este fluido lacrimal tiene un volumen de aproximadamente 7 microlitros que se reparte adecuadamente por toda la superficie del ojo gracias al reflejo del parpadeo⁽⁴⁰⁾. La capacidad máxima de líquido que puede retener se aproxima a los 30mL que es el volumen mínimo que suelen proporcionar una gota de los frascos de colirios. El parpadeo además, permite drenar el fluido facilitando su renovación y eliminando excesos o sustancias extrañas. Esto puede resultar problemático a la hora de administrar un fármaco. En el momento en que se produce un aumento del volumen de líquido en el ojo, la producción de lágrimas y el parpadeo aumentan para compensar ese exceso, lo que hace que el fármaco se diluya o que el tiempo de retención sea insuficiente para producir un efecto. Por esto, se recomienda instilar no más de 20-30 microlitros (una gota) cada vez, pues éste es el límite de volumen que es bien tolerado. Volúmenes más elevados, serán directamente drenados o derramados⁽⁹¹⁾. Varios estudios demuestran que la manera óptima de aplicar un colirio es una gota cada 5 a 10 minutos.

En este sentido, y como se comentará más adelante, puede también resultar útil aumentar la viscosidad del preparado (dentro de límites bien tolerados) para dificultar el drenaje y conseguir un mayor tiempo de retención.

1.4.- Penetración del medicamento

En la administración tópica de medicamentos, la forma más común de penetración del principio activo es mediante difusión pasiva. Las sustancias hidrófilas penetran a través de los espacios intercelulares mientras que las sustancias lipófilas lo hacen a través de la células.

La córnea, como ya se ha visto, presenta capas lipófilas e hidrófilas. Aquellos fármacos que presenten las dos características serán los que mejor penetren. En cuanto al peso molecular, fármacos con un peso

molecular superior a 50 0 pueden resultar problemáticos al administrarlos por esta vía.

Por todo esto, es importante realizar estudios de preformulación para conocer las propiedades fisicoquímicas del fármaco que vaya a emplearse en el desarrollo de la formulación⁽⁶³⁾.

1.5.- Unión a proteínas y metabolismo

Las lágrimas contienen entre 0,6 y 2% de proteínas y pueden formar complejos con el fármaco que son rápidamente drenados al tener un tamaño que impide su absorción (Orts, 1994). Además, solamente la fracción de fármaco libre es capaz de producir efecto.

Por otro lado, las lágrimas contienen numerosas enzimas capaces de metabolizar el fármaco, durante o después de la absorción, inactivándolo.

1.6.- Propiedades Fisicoquímicas de los activos

Las propiedades fisicoquímicas de un fármaco tales como solubilidad, lipofilia, peso molecular, carga y grado de ionización, pueden afectar el grado y la ruta de penetración en la córnea⁽⁹¹⁾.

2.- MEDICAMENTOS OFTÁLMICOS. FORMAS FARMACÉUTICAS

“Las preparaciones oftálmicas son preparaciones estériles líquidas, semisólidas o sólidas, destinadas a ser administradas en el globo ocular o en la conjuntiva, o bien a su inserción en el saco conjuntival” (Real Farmacopea Española, 2002)⁽²⁰¹⁾.

Las formulaciones oftálmicas se preparan utilizando productos y métodos que permitan asegurar su esterilidad y que impidan la incorporación de contaminantes y el crecimiento de microorganismos.

Cada forma está justificada por su funcionalidad y presenta particulares ventajas e inconvenientes en cuanto a las técnicas de elaboración, biodisponibilidad del principio activo, tolerancia ocular y aceptabilidad por parte del paciente⁽⁷³⁾.

2.1.- Clasificación de formas farmacéuticas de administración ocular

Existen diversas maneras de clasificar las formas farmacéuticas de administración ocular. Una de las más sencillas es la que las clasifica en:

-Formas líquidas:

- Sueros de irrigación y/o lavado oftálmico
- Colirios en solución acuosa u oleosa
- Colirios en suspensión
- Formas líquidas inyectables
 - Soluciones
 - Suspensiones

-Formas semisólidas:

- Geles oftálmicos
- Emulsiones
- Liposomas, nanosomas
- Pomadas

-Formas sólidas:

- Polvos oftálmicos

- Insertos oftálmicos
- Lentes terapéuticas

2.2.- Formas líquidas

Colirios en Solución.-Ya en el siglo XVI, Ambroise Paré, clasificó los colirios en tres tipos: los acuosos, llamados colirios propiamente dichos; otros con consistencia de miel y otros secos que se llamaron también *Siccæ*⁽¹⁸⁰⁾. Son disoluciones estériles, acuosas u oleosas, de uno o más principios activos, destinados a su instilación en el ojo.

En el siglo XVIII, los colirios se definieron como los medicamentos compuestos de una o más sustancias disueltas o diluidas en algún licor o sutilmente pulverizadas y mezcladas que se empleaban en las enfermedades de los ojos y se clasificaban en tres clases: secos, blandos y líquidos⁽¹³⁸⁾.

En el siglo XX, con la aparición de la Primera Edición de la Real Farmacopea Española (Real Farmacopea Española, 1997)⁽²⁰⁰⁾ se establece la definición, citada anteriormente, de colirio que se ha mantenido hasta la actualidad.

Colirios en suspensión.- Las suspensiones son dispersiones de un sólido en un líquido. Se emplean principalmente, en el caso de principios activos con problemas de solubilidad o que presenten una baja estabilidad en agua.

En su fabricación, además de los parámetros que deben tenerse siempre en cuenta en la fabricación de una formulación destinada a la administración ocular, se debe asegurar que el principio activo esté finamente dividido en partículas tendentes a esfera de no más de 10µm para evitar daños en la superficie ocular.

En la práctica se aceptan, como tamaño de partícula un 90% menor de 10µm, 99% menor de 20µm y ninguna partícula que supere las 50µm. En estas formulaciones es importante el uso de polisorbatos, ya que los mismos favorecen la resuspensión de los principios activos por simple agitación antes del uso por el paciente.

Ventajas de los colirios:

Las ventajas de esta forma farmacéutica frente a otras de administración ocular son⁽¹⁸⁰⁾⁽¹²⁷⁾:

- Gran facilidad de uso
- Poca alteración de la visión (visión borrosa, sensación pegajosa...)
- Mejor uniformidad en la dosis
- Mejor absorción ocular
- Bajo coste

Estas ventajas, en muchos casos, mejora la adherencia del paciente al tratamiento, ya que la incomodidad en el uso o la alteración visual son causa de abandono de la medicación⁽⁹¹⁾. Además, existen estudios que indican que ésta es la forma farmacéutica mejor aceptada para la administración de medicamentos en el ojo⁽¹³⁾.

Los inconvenientes que presenta esta forma farmacéutica al compararla con otras de administración ocular⁽¹⁸⁰⁾⁽²²³⁾ son:

- Poco tiempo de permanencia en el ojo
- Administración más frecuente
- Posible daño ocular con el gotero
- Mayor tendencia a contaminarse

2.3.- Inyectables:

Inyectables intraoculares

Debida a la presencia de las barreras hematoacuosa y barrera hematorretiniana⁽²⁶⁾ la llegada y penetración de algunos fármacos en



el interior del vítreo es muy limitada cuando se administran por vía sistémica. Esta es la razón por la que en casos graves es necesaria la administración directa de fármacos en esta cavidad. Sin embargo, antes de recurrir a ella hay que valorar convenientemente la relación

riesgo beneficio, fundamentalmente por tres razones:

- Es una terapia agresiva que conlleva ciertos riesgos.
- Toxicidad sobre estructuras oculares del medicamento.
- Posibilidad de aumento de la presión intraocular si no hay suficiente renovación del humor vítreo. Por ello se recomienda no inyectar volúmenes mayores de 0,1ml.

Inyectables subconjuntivales y retrobulbares



La administración subconjuntival consigue la formación de un depósito de fármaco desde el cual se difunde a las estructuras circundantes. Son útiles en afecciones de la cámara anterior del ojo, en que se precise un fármaco cuya penetración por vía tópica sea escasa.

También se usa frecuentemente en afecciones de la cámara posterior, aunque la penetración en esta zona es mínima.

Normalmente, se considera que el volumen máximo a utilizar por

esta vía es de 0,5 mL, aunque hay algunos autores que han utilizado preparaciones de hasta 1 mL⁽¹¹²⁾.

2.4.-Formas semisólidas

Las preparaciones oftálmicas semisólidas contienen uno o varios principios activos disueltos o dispersos en una base apropiada y presentan un aspecto homogéneo (Real Farmacopea Española, 2002)⁽²⁰¹⁾.

Este tipo de formulaciones se aplican en la conjuntiva (cubierta que une los párpados y el globo ocular) y ayudan a mantener un mayor tiempo de contacto del principio activo con la superficie ocular.

Bajo la denominación de formas semisólidas empleadas por vía ocular se encuentran:

- Geles
- Cremas
- Pomadas
- Ungüentos

Geles:

Se trata de formulaciones acuosas que contienen polímeros o polisacáridos que pueden estar gelificados previamente o que gelifican al aplicarlos en la mucosa ocular pasando de forma líquida a forma semisólida. Este cambio se produce como consecuencia de un cambio en el pH o cambios por la acción de la fuerza iónica de las lágrimas⁽¹²⁷⁾.

Para geles preformados se emplean derivados de celulosa: metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o polímeros como los carbopoles⁽¹²¹⁾.

Cremas, pomadas y ungüentos:

Las cremas o pomadas pueden incorporar el principio activo en solución o en forma de polvo finamente dividido a ser posible en tamaño de partícula menor de 10 micras. Para incorporar agua en las pomadas de vaselina se añade lanolina hidrogenada y/o alcohólico que permiten la incorporación del agua formando una emulsión.

Los ungüentos oculares se utilizan para vehiculizar sustancias insolubles, se debe considerar la esterilidad y el tamaño de partícula como condiciones fundamentales. No deben ser irritantes al ojo y deben cumplir con la prueba de fugas. La isotonía y el pH no deben tomarse en cuenta, ya que los ungüentos no presentan presión osmótica y la variación de pH es prácticamente imposible en productos insolubles.

El ungüento base que se selecciona no debe ser irritante al ojo, permitir la difusión del fármaco a través del líquido lagrimal y mantener la actividad del fármaco por un periodo razonable.

Se pueden agregar a los ungüentos sustancias para incrementar la estabilidad, pero dichas sustancias no deben interferir con la acción terapéutica, deben ceder fácilmente el fármaco, ser inocuos y estables⁽¹²⁵⁾. Los más generalizados son a base de vaselina sólida, la lanolina anhidra y sus derivados hidrogenados y oxietilenados y en menor grado la colesteroína⁽³⁴⁾.

Este tipo de preparados no son fácilmente aceptados por los pacientes ya que producen visión borrosa al emplear en su fabricación excipientes grasos de elevada viscosidad. Por todo esto, suelen emplearse durante la noche. Si embargo logran un tiempo de

retención del fármaco elevado lo que se traduce en una mejora de la absorción⁽³⁵⁾.

Si se envasan en envases multidosis deben contener sustancias que impidan el crecimiento de microorganismos.

En formulación magistral se preparan sin conservantes en la mayoría de los casos por lo que tienen una duración muy limitada y se aconseja mantener entre 2°C a 8°C para evitar el crecimiento de microorganismos.

2.5.- Formas sólidas

Dentro de las formas sólidas adoptamos con cierta licencia, los denominados insertos oculares:

Son preparaciones estériles, sólidas, que prolongan la liberación del fármaco en el ojo. Tienen una forma y tamaño adecuado para permitir su inserción en el saco conjuntival y se componen generalmente de un depósito de principio activo embebido en una matriz o unido a una membrana que controla la velocidad de liberación (RFE, 2002)⁽²⁰¹⁾.

Existen varios tipos de insertos oculares que pueden clasificarse en:

Insertos oculares solubles y bioerosionables que contienen una matriz hidrosoluble o bioerosionable respectivamente.

Insertos oculares no erosionables o de sistema reservorio donde el principio activo está rodeado o de una membrana polimérica de naturaleza porosa.

3.- ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN

La formulación de formas farmacéuticas oftálmicas requiere un estudio previo de las propiedades físico-químicas y biofarmacéuticas del principio activo solo o cuando se combina con excipientes en el desarrollo de una forma estable y biodisponible teniendo en cuenta el proceso de fabricación y las especiales condiciones de preparación⁽²¹⁸⁾.

La preformulación de medicamentos comprenden el conjunto de estudios de la **vía ocular** repasando la fisiología y anatomía del globo ocular y órganos anejos, las patologías a tratar con las formulaciones que vamos a estudiar y el conjunto de estudios de preformulación que se deben realizar para la preparación de formas farmacéuticas de uso oftálmico⁽³⁵⁾.

Existen ciertas patologías asociadas a la vía ocular que son tratadas por vía sistémica por la inexistencia de una especialidad farmacéutica comercializada para administración tanto tópica como en inyectables intracamerales.

Esto hace que, al ser la superficie ocular una zona poco vascularizada, la llegada del fármaco por vía sistémica sea poco eficaz y se requieran dosis más elevadas lo que lleva asociados problemas de toxicidad y aparición de efectos secundarios. Del mismo modo, la inyección en el lugar de acción de dosis muy pequeñas de medicamento hace un efecto doscientas veces más potente que por vía sistémica y cincuenta veces más potente que por vía intravenosa.

En la formulación de soluciones oftálmicas uno de los aspectos más importantes son los estudios de solubilidad y estabilidad⁽⁹¹⁾.

3.1.- Factores que influyen en la solubilidad:

Estado cristalino.- Cualquier sustancia puede encontrarse cristalizada en diversos sistemas: desde el estado amorfo (el menos estable) al estado cristalino (el más estable) pasando por formas intermedias (formas meta estables). Las formas más inestables tienen un punto de fusión más bajo respecto a otros estados por lo que tienen una mayor solubilidad⁽⁷³⁾.

pH.- La mayoría de los fármacos son ácidos o bases por lo que su solubilidad está afectada por la variación de pH. Conviene entonces conocer el valor de pK_a del fármaco y así poder predecir la solubilidad de la forma química.

Tamaño de partícula.- Cuanto menor sea el tamaño de partícula de un sólido, mayor será su superficie específica y por lo tanto mayor será su velocidad de disolución.

Tamaño molecular.- Las sustancias con un menor peso molecular son más hidrosolubles.

Lipofilia.- La lipofilia es una propiedad intrínseca de cada sustancia. A mayor lipofilia menor solubilidad del fármaco en solventes acuosos.

Constante de ionización.- Muchas sustancias son de carácter débilmente ácido, básico o no ionizadas. Las no ionizadas son más liposolubles y por tanto más fácilmente absorbibles en general. Las condiciones que impiden la ionización siempre favorecen la absorción.

3.2.- Estudios de Estabilidad

Para conseguir una forma farmacéutica estable se deben emplear materias primas poco reactivas. Para ello, se deben conocer las

causas de su degradación, las mejores condiciones de uso y establecer su caducidad.

Además, se deben conocer las posibles incompatibilidades que se puedan producir entre las materias primas empleadas en una formulación. Se deben conocer tanto su incompatibilidad farmacológica, como la incompatibilidad física y química⁽¹⁶¹⁾.

3.3.- Elección de Excipientes.

Los excipientes posibilitan el desarrollo del preparado y permiten obtener una fórmula estable. Los colirios, al igual que las demás formulaciones, pueden contener excipientes.

Estas sustancias no afectan negativamente a la acción medicamentosa que se persigue ni causan una irritación local indebida a las concentraciones utilizadas. (Real Farmacopea Española, 2002)⁽²⁰⁰⁾.

3.3.1.-Solventes: Es el excipiente en mayor proporción en una disolución⁽⁷³⁾. En él se disuelven tanto el fármaco como los demás excipientes de la formulación. El solvente más empleado en la elaboración de colirios es el agua ya que constituye el 98,3% de la lágrima natural, con unas características fisicoquímicas que hacen que sea un excelente disolvente para sustancias iónicas y polares.

Ahora bien, existe un elevado número de fármacos poco solubles en agua que requieren otros tipos de solventes (solventes oleosos) o bien el empleo de otros recursos (cosolventes, formación de complejos...) para su disolución.

3.3.2.-Cosolventes: Son excipientes que se emplean para modificar la constante dieléctrica del medio y de esta forma, aumentar la solubilidad del principio activo (Tortajada, 2005).

A la hora de seleccionar el más adecuado se debe tener en cuenta los tres requisitos que ha de cumplir un buen cosolvente:

- Ser miscible, en todas las proporciones, en el solvente seleccionado
- Ser atóxico a la concentración empleada
- Ser miscibles entre sí en el caso en el que se use más de uno

3.3.3.-Reguladores de pH: Aunque el ojo es capaz de tolerar valores de pH que oscila entre 3,5 y 9, gracias a la capacidad tampón de las lágrimas, es preferible que el pH de la formulación se encuentre próximo al fisiológico para evitar irritación ocular e incomodidad⁽⁹¹⁾.

Formulaciones con un pH ácido provocan sensación de picor y con pH alcalino provocan sensación de quemazón⁽⁷³⁾. Se debe formular utilizando un pH que favorezca la estabilidad del principio activo y de los componentes de la fórmula así como la solubilidad de estos.

Para lograr un pH adecuado, en algunos casos se agregan algunas sustancias amortiguadoras como el acetato de sodio y ácido bórico que son soluciones isotónicas con capacidad amortiguadora mayor que la de los fosfatos y que además disminuyen notablemente la irritación⁽¹⁵²⁾.

Las soluciones Sorensen, son también utilizadas como vehículo en las soluciones oftálmicas, siendo éstas una combinación de sales de fosfatos monosódico y disódico, que se hacen isotónicas al agregar NaCl⁽¹⁵¹⁾

3.3.4.-Isotonizantes: La osmolaridad de la lágrima es de 300 a 310 mOsm/L. A pesar de que el ojo tolera bastante bien soluciones hipo o hiperosmóticas, la tendencia en el desarrollo de este tipo de

formulaciones va encaminada a obtener preparados isotónicos. Lo más comúnmente utilizado en estos casos son soluciones de cloruro sódico al 0,9% o soluciones de ácido bórico al 1,9% cuya tonicidad no sobrepase la correspondiente a una solución de cloruro sódico al 1,5% considerada como límite de tolerancia ocular. Las sales más empleadas son cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro magnésico, bicarbonato sódico, cloruro de zinc, fosfato sódico, fosfato monopotásico, etc⁽²⁰²⁾.

3.3.5.-Viscosizantes: Uno de los inconvenientes de los colirios es su bajo tiempo de permanencia en contacto con el ojo. Tras la instilación, el fármaco es rápidamente drenado a través del conducto lacrimal, debido a la limitada capacidad del ojo para albergar líquidos y al parpadeo que se produce⁽¹³⁾.

Para conseguir aumentar el tiempo de permanencia en estas formulaciones una opción es utilizar agentes viscosizantes. Está demostrado que valores adecuados de viscosidad permiten un mayor tiempo de permanencia del fármaco.

Aunque existen numerosos agentes viscosizantes, los más empleados por esta vía son los derivados de celulosa y el alcohol polivinílico. En el caso de los primeros, los derivados de celulosa, se emplean principalmente metilcelulosa, hipromelosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa y carboximetil celulosa a unas concentraciones que oscilan entre el 0,33 y el 0,5% para conseguir una viscosidad próxima a la de las lágrimas. El segundo, el alcohol polivinílico y la polivinil pirrolidona son muy empleados en lágrimas artificiales por sus propiedades mucomiméticas y se utilizan a una concentración de 10 a 14 mg/mL⁽⁴⁷⁾.

Viscosidades por encima de 20 cPs consiguen mejoras en las alteraciones de las tres capas: acuosa, lipídica y mucínica⁽²⁶⁵⁾, pero

si superan los 50 cPs pueden causar molestias y no mejora el grado de penetración⁽²²³⁾.

3.3.6.-Tensioactivos: Se pueden emplear los tensioactivos con distintas funciones⁽⁹⁹⁾:

- -Como conservantes en el caso de los tensioactivos catiónicos debido a la actividad bactericida que presentan. Ej: Cloruro de Benzalconio.
- -Como emulgentes, para disminuir la tensión superficial, favorecer la miscibilidad de la solución con la película lacrimal y favorecer el contacto íntimo con la córnea y la conjuntiva. Con esta función, los tensioactivos no iónicos son los más empleados puesto que son los más inocuos. Ej: Polisorbato 20 y Polisorbato 80.

3.3.7.-Antioxidantes: Se emplean en los casos en los que la formulación contenga principios activos sensibles a procesos oxidativos. Los más empleados son el bisulfito sódico o metabisulfito potásico aunque también pueden emplearse el ácido ascórbico e isoascórbico.

3.3.8.-Conservantes: Los preparados oftálmicos deben elaborarse de forma que se asegure su esterilidad y la ausencia de microorganismos. Una vez abiertos, la esterilidad se debe mantener al menos durante el periodo de uso⁽⁹¹⁾.

Los agentes conservantes son sustancias que se emplean para inhibir el crecimiento microbiano. Son necesarios en el caso de los colirios acuosos multidosis para conseguir mantener la esterilidad del preparado durante el tiempo que el colirio permanezca abierto o al menos durante el tiempo que dure el tratamiento. Se emplean a dosis bajas debido a su potencial efecto irritante y sensibilizante.

Estos excipientes deben cumplir una serie de requisitos entre los que se encuentra tener un amplio espectro de acción para actuar sobre todos los tipos de microorganismos que son capaces de contaminar este tipo de preparados, ejercer acción a dosis bajas, ser compatible con la mucosa conjuntiva y el epitelio córnea para evitar irritaciones y ser compatible con el principio activo y el material de acondicionamiento empleado⁽⁸⁵⁾⁽²¹⁴⁾⁽²²⁵⁾⁽²²⁶⁾.

Los conservantes más utilizados en los colirios son los que se exponen en los siguientes apartados (*Pharmaceutical Excipients, 2000*)⁽¹⁸⁸⁾:

a) Alcohol bencílico.- El alcohol bencílico es un líquido oleoso, límpido e incoloro que se emplea como conservante en cosméticos, alimentos y en formulaciones orales y parenterales en concentraciones hasta el 2% (v/v). También se emplea como antiséptico y desinfectante y en solución al 10% (v/v) como anestésico local en preparados parenterales, productos para la tos, soluciones oftálmicas y sprays tópicos⁽¹²¹⁾.

El alcohol bencílico actúa como bacteriostático y tiene actividad frente a la mayoría de las bacterias Gram positivas y menor actividad frente a Gram negativas, hongos y levaduras. Presenta mayor actividad a pH por debajo de 5 y por encima de 8 su actividad se reduce⁽¹⁰⁴⁾.

Es incompatible con polisorbato 80 y su actividad puede verse reducida por incompatibilidades con algunos materiales de acondicionamiento como polietileno y otros plásticos por lo que no se recomienda su uso cuando se emplee este conservante. Además al oxidarse en contacto con el aire, se recomienda su acondicionamiento en envases herméticos y protegido de la luz. Puede acelerar el proceso de autooxidación de grasas⁽⁸⁵⁾.

En cuanto a la seguridad del alcohol bencílico se han descrito diversas reacciones adversas en niños asociado al uso de este conservante como son toxicidad tras la administración de preparados parenterales, neurotoxicidad, hipersensibilidad y síndrome tóxico en niños prematuros⁽⁴⁸⁾.

b) Alcohol feniletílico.- El alcohol feniletílico se emplea como conservante en preparados nasales, oftálmicos y óticos con concentraciones que oscilan entre 0,25 y 0,5 % (v/v) y generalmente combinado con otros conservantes.

Presenta moderada acción antibacteriana pero su efecto es relativamente lento. Tiene mayor actividad a pH inferior a 5,0 y es inactivo por encima de 8,0.

Aunque también presenta cierta actividad antimicrobiana frente a bacterias Grampositivas, es más activo frente a bacterias Gramnegativas. Presenta pobre actividad antifúngica y es inactivo frente a esporas.

Es muy soluble en solventes orgánicos como cloroformo, etanol o éter, muy soluble en grasas y moderadamente soluble en agua.

Es incompatible con agentes oxidantes y proteínas. Se inactiva parcialmente con polisorbatos y parabenos.

En cuanto a su seguridad, el alcohol feniletílico es considerado como no tóxico y no irritante, pero se han descrito algunos casos de irritación ocular cuando se emplean concentraciones del 0,5% (v/v)⁽¹²¹⁾.

c) Clorobutanol.- es un polvo blanco cristalino o cristales incoloros que se emplea como conservante de formulaciones oftálmicas y parenterales a una concentración de hasta 0,5%.

Es especialmente útil como agente antibacteriano de formulaciones no acuosas. Tiene actividad antibacteriana y antifúngica. Es activo frente a Gram-positivas, Gram-negativas, frente a levaduras *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus albus*, actividad que se ve reducida por debajo de un pH de 5,5.

Es incompatible con los plásticos, los tapones de goma, el polietileno y el polihidroxietilmetacrilato. Su actividad se reduce en contacto con polisorbato 80. Es un conservante seguro y apenas hay casos descritos de reacciones adversas a pesar de su amplio uso como conservante de formulaciones oftálmicas⁽⁸⁵⁾.

d) Clorhexidina.- La solución de clorhexidina digluconato, que es como normalmente se encuentra clorhexidina, es un líquido casi incoloro o amarillo pálido que se emplea como conservante de soluciones oftálmicas a concentraciones que oscilan 0,01% al 0,05%.

Presenta actividad frente a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, es inactivo frente a esporas y presenta baja actividad frente a hongos⁽²²⁵⁾⁽²²⁶⁾.

Presenta incompatibilidades con diversos agentes viscosizantes como las celulosas y precipita en presencia de ácidos inorgánicos, algunos ácidos orgánicos y algunas sales.

En cuanto a su seguridad, se han descrito casos de irritación ocular cuando se emplea a concentraciones superiores a las normales (0,1%)⁽²³⁶⁾.

e) Cloruro de benzalconio.- Cloruro de benzalconio es una sal de amonio cuaternario (surfactante catiónico) que se emplea como conservante en preparaciones oftálmicas y es uno de los

más empleados. La concentración oscila entre el 0,004% al 0,02% (p/v). También se emplea en formulaciones nasales, óticas y parenterales⁽²¹⁰⁾.

Es un conservante activo frente a numerosas bacterias, hongos y levaduras. Es más activo frente a bacterias Grampositivas y no es activo frente algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aunque puede combinarse con EDTA disodio aumentando así su actividad.

A mayor pH mayor actividad, de cloruro de benzalconio pero en un rango de pH comprendido entre 4 y 10 la actividad es adecuada⁽²²¹⁾.

En cuanto a su seguridad, cloruro de benzalconio es considerado como sustancia no irritante, no sensibilizante y bien tolerada pero es epitelio tóxico por destrucción de la capa lipídica y se han descrito casos de toxicidad ocular cuando se emplea a concentraciones que superan las normales⁽¹⁰³⁾.

f) Parabenos.- La mezcla más utilizada como conservante en las formulaciones farmacéuticas orales y tópicos es una mezcla de metilparaben y propilparaben al 0,18% Y 0,02% respectivamente ya que, combinaciones de distintos parabenos incrementan la actividad antimicrobiana.

Metilparaben o parahidroxibenzoato de metilo es un polvo blanco, cristalino que se emplea, para preparaciones oftálmicas, a una concentración entre 0,015-0,2% y posee actividad antimicrobiana en el rango de pH que oscila entre pH=4,0 y pH=8,0. A partir de pH=8,0 la actividad decrece debido a la formación del anión fenoleato.

Es más activo frente a levaduras y mohos y más activo frente a Grampositivas que frente a Gramnegativas.

Es un conservante incompatible con polisorbato 80 (se forman micelas que disminuyen su actividad) y con de terminados plásticos. Sí pueden emplearse envases de polietileno tanto de baja como de alta densidad ya que estos no absorben el metilparaben.

El propilparaben o parahidroxibenzoato de propilo es un polvo cristalino blanco, que se emplea para preparaciones oftálmicas a una concentración de entre 0,005 y 0,01% y posee una actividad antimicrobiana en el rango de pH que oscila entre 4 y 8.

Al igual que ocurría con metilparaben, a partir de pH=8,0 la actividad desciende debido a la formación del anión fenolato.

Es más activo frente a mohos y levaduras y frente a Grampositivas y al igual que ocurría con el metilparaben su actividad se reduce en presencia de polisorbato 80.

En cuanto a su seguridad, a pesar de haber sido muy empleados para conservar formulaciones parenterales y oftálmicas se tiende a dejar de emplearlos debido al potencial efecto irritante sobre la superficie ocular.

g) Tiomersal.- Tiomersal es un polvo cristalino, blanco o casi blanco que se emplea como conservante de formulaciones parenterales, óticas y oftálmicas a unas concentraciones que oscilan entre 0,001% y 0,15%. Tiene actividad bacteriostática a pH ácidos y bacteriostáticos y fungistáticos a pH neutros o alcalinos.

Es incompatible con aluminio y otros metales, agentes oxidantes, bases y ácidos fuertes, proteínas y otras sustancias. Su actividad disminuye en presencia de agentes quelantes como el EDTA.

Aunque el Tiomersal se emplea comúnmente en formulaciones oftálmicas como conservante se han observado o diversas reacciones adversas, asociadas a la toxicidad del mercurio, que incluyen hipersensibilización irritación ocular, conjuntivitis, ojos rojos y disminución en la tolerancia a las lentes de contacto, entre otros⁽²⁶⁶⁾.

h) EDTA disódico.- Por sí mismo no tiene suficiente potencia antimicrobiana aunque potencia la acción de los amonios cuaternarios. Es un quelante por lo que en superficie ocular puede atrapar el calcio de las uniones celulares.

i) Perborato sódico.- Actúa como conservante en el frasco de colirio pero una vez instilado en el ojo es degradado por los enzimas oculares liberando oxígeno. Puede usarse con lentes de contacto.

4.- PREPARACIÓN DE FÓRMULAS MAGISTRALES OFTÁLMICAS

La preparación de fórmulas magistrales oftálmicas es uno de los sectores dentro de la formulación magistral con un crecimiento exponencial en los últimos años.



Después de una época en que la oficina de farmacia no asumía la responsabilidad de la preparación de colirios⁽²²²⁾ debido a su escasa demanda y alta inversión, añadidos a la ausencia de bibliografía respecto a su fabricación y a la alta cualificación que se precisa, hemos pasado a la prescripción de colirios reforzados de antibióticos como una práctica habitual por los buenos resultados en el tratamiento de las endoftalmitis provocadas en intervenciones quirúrgicas que conducían en la mayoría de los casos a la enucleación del ojo⁽²¹⁵⁾⁽²⁶³⁾.

Si bien es frecuente encontrar referencias bibliográficas sobre la utilización o reformulación de diversos medicamentos industriales para aplicación oftálmica, es mucho más complicado encontrar referencias sobre los excipientes utilizados, su estabilidad tanto química como biológica, la correcta forma de conservación o las técnicas de preparación de los mismos. Además, también es frecuente encontrar buenos profesionales que, sin embargo, minimizan la importancia de estos factores.

Trabajos recientes han destacado la importancia que puede llegar a tener en la eficacia terapéutica la técnica empleada en la preparación de estos medicamentos⁽²³⁵⁾.

Guzek y colaboradores⁽⁹⁸⁾ comprobaron que la concentración alcanzada de ketoconazol en el ojo de conejos adultos podía triplicarse en función del excipiente en que se preparaba un colirio de este antifúngico. Resultados parecidos obtuvieron cuando realizaron el mismo ensayo con un colirio de otro antifúngico como el itraconazol.

Un año más tarde, Francoeur y colaboradores⁽⁸²⁾ publicaron un

estudio sobre las distintas formas de preparación de la solución de Mitomicina E para aplicación intraoperatoria en diversos hospitales de Norteamérica. Encontraron 33 variaciones diferentes en 21 hospitales (11 canadienses y 10 estadounidenses), 6 de los cuales (el 28% de los hospitales estudiados) preparaban soluciones potencialmente inestables.

Recientemente, Robert, PY y colaboradores⁽²⁰⁷⁾ en una revisión sobre la utilización de ciclosporina A en colirios, destacaban el gran número de excipientes que se habían probado: aceites, soluciones hidrófilas, alfa ciclodextrinas, liposomas... y lo inadecuado de la documentación existente sobre la estabilidad de las distintas preparaciones. También destacaban que aunque los excipientes más utilizados son los lipófilos, las mayores concentraciones intraoculares se consiguen cuando se utilizan excipientes hidrófilos.

Dentro de las reformulaciones que con más frecuencia se solicitan en el ámbito hospitalario y en la farmacia comunitaria son los **colirios reforzados de antibióticos**⁽²¹⁵⁾, siendo ya un estándar la combinación de Vancomicina con Amikacina; Vancomicina con Cefazidima; Cefazolina-Tobramicina⁽¹⁴⁾ hasta la aparición de los colirios de fluoroquinolonas que han disminuido relativamente su utilización⁽²⁹⁾.

Sin embargo, un reciente trabajo de Donnenfeld, DE⁽⁷⁰⁾ ha comprobado que el número de complicaciones serias (perforaciones corneales, enucleación...) que se producen en un grupo de pacientes con úlcera corneal bacteriana tratado con colirios de fluoroquinolonas es significativamente superior a los que se producen en un grupo tratado con una combinación de colirios antibióticos reforzados de tobramicina y cefazolina (16,7% vs. 2,4%)⁽⁷⁰⁾⁽⁵⁸⁾.

Estos resultados probablemente estén en relación con la escasa

actividad de las fluoroquinolonas frente a algunos gérmenes tales como estreptococos, enterococos, anaerobios, pseudomonas y estafilococos meticilina resistentes. Por tanto, no parece prudente confiar únicamente en los colirios de fluoroquinolonas sin tener reservada la opción de una combinación de colirios antibióticos reforzados⁽²⁹⁾⁽⁷⁰⁾.

4.1.- Preparación de las soluciones o suspensiones

Consiste en mezclar los componentes de la fórmula y disolver el principio activo en el vehículo. Todo el material y utillaje que se emplee en esta etapa debe estar perfectamente limpio y con baja o nula carga microbiana.

Las operaciones de pesada y preparación se deben realizar en Sala o Zona Clase C en entorno Clase D y se usarán de preferencia **intermedios de fabricación** esterilizados previamente para evitar la carga de contaminantes. Dentro de estos intermedios podemos tener preparados las soluciones tampón, las soluciones para ajustes de pH de NaOH y HCl, soluciones de derivados de celulosa empleados como viscosizantes, soluciones de conservantes etc. En preparaciones oftálmicas de alto riesgo se deben realizar las operaciones de preparación en campana de flujo laminar (CFL) Clase A en entorno Clase B.

4.2.- Filtración clarificante/esterilizante

Las soluciones oculares deben ser perfectamente límpidas, es decir, no pueden contener partículas en suspensión. Es por esto, que todas las soluciones deben ser filtradas a través de un filtro que sea capaz de retener partículas, así como que provea esterilidad si su tamaño de poro es menor o igual a 0,22 micras⁽¹⁶⁹⁾⁽¹⁷²⁾⁽¹⁷⁴⁾⁽²⁰¹⁾.

Para filtración clarificante se utilizan filtros de diámetro de poro menor de 5 micras, pero esta filtración no es esterilizante⁽²⁰²⁾ aunque muy efectiva en la eliminación de partículas.

4.3.- Acondicionamiento

Las preparaciones multidosis se deben suministrar en envases que permitan administrar la preparación gota a gota. Los envases contienen como máximo 10mL de la preparación, salvo en excepciones autorizadas y justificadas (RFE, 2002)⁽²⁰¹⁾.

La selección adecuada del material de acondicionamiento es un punto muy importante dentro del desarrollo de la formulación ya que debe ser capaz de mantener la estabilidad del preparado, no debe inactivar al conservante (si existe) y debe facilitar la administración de la medicación una vez que esté en manos del paciente.

En este sentido es importante que el volumen de la gota sea el adecuado debido a la limitada capacidad del ojo para albergar líquidos. El volumen precorneal normal es de 7 μ L pero se puede llegar a administrar 25-30 μ L sin que sean derramados⁽⁹¹⁾.

El gotero que se seleccione debe ser capaz de dosificar no más de ese volumen.

Existen gran variedad de materiales que pueden emplearse para el acondicionamiento de los colirios siendo los más adecuados:

- Vidrio hidrolítico tipo I
- Plástico: Polietileno, polipropileno
- Envases monodosis

Cada uno de ellos, presenta inconvenientes y ventajas que deben ser estudiados para hacer la mejor elección⁽¹⁷⁷⁾.

En cualquier caso, el material de acondicionamiento debe estar adecuadamente esterilizado, debe permitir conocer si el envase ha sido abierto (debe tener cierre/precinto de seguridad) y debe cumplir, en todos los casos, con los requisitos establecidos en sus correspondientes monografías de farmacopea⁽¹⁷⁷⁾⁽²⁰¹⁾⁽²⁰²⁾.

4.4.- Esterilización Terminal

Puesto que la esterilidad es una exigencia de las formas farmacéuticas destinadas a la administración por vía ocular⁽²⁰¹⁾ (*Real Farmacopea Española, 2002*), se ha considerado importante hacer una revisión general de los métodos de esterilización, que ha sido expuesta en el capítulo correspondiente aunque posteriormente se detallará la técnica empleada en cada formulación magistral del presente estudio de investigación.

En la preparación de colirios se utiliza mayoritariamente la filtración esterilizante simultánea al proceso de envasado en el bote o frasco estéril de colirio.

4.5.- Envasado y Acondicionado

Para los colirios se utilizan los frascos de polietileno esterilizados por óxido de etileno, envasados en blister unitarios esterilizados.

4.6.- Control de Calidad

La calidad de los colirios, pomadas, soluciones oftálmicas, inyectables subconjuntivales, intracamerales y retrobulbares etc debe conseguirse con una metodología ajustada a procedimientos validados.

Para ello hay que establecer unas directrices escrupulosas en la preparación de estos medicamentos:

- Cada formulación debe tener su PNT correspondiente.
- Los cálculos matemáticos deben ser revisados por otra persona y se debe contar con métodos de cálculo alternativo para confirmar los resultados.
- Preparar cantidades mayores para minimizar los errores de medida causados por inexactitudes al medir cantidades muy pequeñas.
- Observar rigurosas técnicas asépticas.
- El personal técnico preparador debe tener un entrenamiento específico en la preparación de oftálmicos.
- Todas las operaciones deben estar validadas, sobre todo los procedimientos de esterilización.
- Los inyectables oftálmicos NO deben contener conservantes.
- El envase final debe ser apropiado.
- El farmacéutico debe establecer el plazo de validez o caducidad basado en ensayos de estabilidad documentados teniendo en cuenta la estabilidad química de la sustancia activa.
- El etiquetado debe ser claro, exacto, especificando exigencias de almacenamiento, precauciones de utilización y fecha de caducidad.
- El prospecto de utilización debe ser lo más completo, claro y conciso con lenguaje apropiado comprensible para personas sin formación técnica.

5.- ANTECEDENTES DE USO OFTÁLMICO DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

En la elaboración de colirios o líquidos de irrigación el volumen a preparar que se cita puede ser modificado según las condiciones del centro o la situación del paciente sin que se vea comprometida la eficacia terapéutica⁽¹¹⁹⁾.

En el caso de las administraciones subconjuntival, intravítrea o retrobulbar es distinto. En estas situaciones el volumen al que se refiere el nombre de la preparación es el volumen a administrar, no al volumen a preparar o dispensar que suele ser superior para permitir ajustar por el cirujano en el momento de la inyección.

Los inyectables oftálmicos siempre se dispensan con un volumen superior y esto debe ser conocido por el oftalmólogo. Debemos incluir en la información al profesional hasta donde debe purgar para que se inyecte la cantidad exacta ya que en el cono de la aguja también queda producto que se debe investigar para evitar dosificaciones erróneas.

5.1.- CEFUROXIMA

Antecedentes de Uso Oftálmico

En el año 2002, Montan ⁽¹⁶²⁾, un oftalmólogo sueco, en el hospital de St. Erik en Estocolmo, desarrolló una técnica de inyección intracameral en bolo de 1 mg de cefuroxima en 0,1 ml de solución, al final de la técnica de facoemulsificación. Se decidió a probarlo después de constatarse un aumento significativo de la incidencia de endoftalmitis tras cirugía de cataratas y ello pese a realizar profilaxis con antibióticos por vía subconjuntival. Los ensayos iniciales parecían mostrar que la cefuroxima era un antibiótico seguro para el endotelio y que no ocasionaba alergias o inflamación intraocular.

La cirugía de cataratas con facoemulsificación es en la actualidad la intervención quirúrgica más frecuente en los países desarrollados. La infección intraocular consecutiva a esta operación, la endoftalmitis, puede tener consecuencias tan devastadoras como la ceguera ⁽²⁾. La frecuente práctica de la operación de catarata, convierte a la misma en la primera causa de endoftalmitis, con gravísimas consecuencias

clínicas, elevando el costo sanitario y, además, frecuente causa de litigación médico-legal⁽⁸⁾.

Recientemente han sido publicados los resultados de un estudio multicéntrico, aleatorio, prospectivo y controlado, perfectamente diseñado, ESCRS Endoftalmitis Study ⁽³⁶⁾, llevado a cabo por la Sociedad Europea de Cataratas y Cirugía Refractiva (ESCRS) (*Barry, P et al. 2006*) en relación con el empleo de la cefuroxima intracameral y la reducción de la incidencia de la endoftalmitis posquirúrgica. En el estudio, en el que participaron 24 hospitales de 9 países diferentes, incluyendo España, se reclutaron hasta el año 2005, más de 16.000 pacientes, de los cuales 13.698 completaron el estudio ⁽³⁶⁾. Los resultados preliminares parecían ser tan concluyentes que se decidió darles difusión precozmente: la incidencia de endoftalmitis, en el grupo de los 6.862 pacientes que no recibió cefuroxima, fue de 23, frente a la incidencia 5 veces menor en el grupo que recibió cefuroxima: 5 casos de 6.836⁽³⁷⁾.

Ante estos resultados clínicos y estadísticamente significativos, los autores propugnan la utilización rutinaria de esta medida profiláctica por todos los oftalmólogos⁽²³⁴⁾⁽²⁶³⁾

Actividad farmacológica.-Antibiótico beta-lactámico, del grupo de las cefalosporinas, con acción bactericida. Inhibe la síntesis y reparación de la pared bacteriana. Presenta un espectro antibacteriano de tipo medio, con acción más marcada sobre las bacterias aerobias Gram negativas: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp, *Haemophilus influenzae* y *parainfluenzae*, *M. catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella* spp⁽⁸¹⁾⁽¹⁰²⁾⁽¹⁵⁹⁾⁽¹⁷⁸⁾⁽¹⁹²⁾.

También es activa frente a **aerobios** Gram negativos: *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus epidermidis* (incluidas cepas productoras de

penicilasa, pero excluyendo cepas resistentes a la meticilina), Streptococcus pyogenes (y otros estreptococos beta-hemolíticos), Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae), Streptococcus mitis, Bacillus pertusis⁽⁵⁹⁾⁽⁸¹⁾.

Dentro de los **anaerobios** es activa frente a: Cocos Gram negativos y positivos (incluidos Peptococcus y Peptoestreptococcus spp).

No son susceptibles a Cefuroxima: Clostridium difficile, Pseudomonas spp, Campilobacter spp, Acetobacter calcoacetikus, Legionella spp, Leisteria monocytogenes, cepas resistentes a la meticilina de Staphylococcus aureus y St. Epidermidis.

Algunas cepas de los siguientes géneros no son susceptibles a la Cefuroxima: Enterococos como el Streptococcus faecalis, Enterobacter spp, Citrobacter spp. La mayoría de las cepas de Bacteroides fragilis son resistentes.

Indicaciones.-Se utiliza en colirio para uso tópico en infecciones sensibles como conjuntivitis por Branhamella catarrhalis y Haemophilus influenzae, con una pauta de 2 gotas cada 4h, encontrándose mejoría a las 24h y remisión a los 10 días y por vía intracameral en cirugía de cataratas a dosis de 1mg/0,1ml.

Contraindicaciones y Precauciones

-Alergia a Cefalosporinas

-Alergia a Penicilinas: Aunque la alergia a penicilinas no presupone la existencia de alergia a esta cefalosporina, debería determinarse si el paciente ha experimentado con anterioridad reacciones alérgicas inmediatas, moderadas o graves, tras la administración de una penicilina, en cuyo caso, sería recomendable evitar el uso de esta cefalosporina.

-No asociar con antibióticos amino glucósidos (gentamicina) pues hay estudios en los que se ha registrado posible potenciación de la toxicidad.

-No asociar con Vancomicina por incompatibilidad.

5.2.- CEFTAZIDIMA

Antecedentes de Uso Oftálmico⁽⁵⁴⁾

Cefalosporina de tercera generación que presenta mayor resistencia a la degradación (hidrólisis) por Beta-lactamasas. Son muy activas frente a los cocos y bacterias sensibles a cefalosporinas de primera generación como la Cefalotina y Cefazolina. Amplían su espectro de acción incluyendo a *Morganella*, *Providencia*, *Serratia* y *Citrobacter*. La Ceftazidima además presenta actividad⁽⁵⁴⁾ frente a *Pseudomonas aeruginosa*. Son inactivas frente a *Staphylococcus* resistentes a meticilina y *Enterococcus*⁽²⁵⁾⁽²¹⁵⁾.

Indicaciones.-Se utiliza en colirio para uso tópico en infecciones sensibles como conjuntivitis por *Streptococcus pyogenes*, *pneumoniae* y *viridans* y *Pseudomonas aeruginosa* fundamentalmente, con una pauta de 2 gotas cada 4h, encontrándose mejoría a las 24h.

Contraindicaciones y Precauciones

-Alergia a Cefalosporinas

-Alergia a Penicilinas: Aunque la alergia a penicilinas no presupone la existencia de alergia a Ceftazidima, debería determinarse si el paciente ha experimentado con anterioridad reacciones alérgicas inmediatas, moderadas o graves, tras la administración de una penicilina, en cuyo caso, sería recomendable evitar el uso de esta cefalosporina.

-No asociar con antibióticos amino glucósidos (gentamicina) pues hay estudios en los que se ha registrado posible potenciación de la toxicidad.

5.3.- CEFAZOLINA

Antecedentes de Uso Oftálmico⁽²⁵⁾⁽¹⁰⁸⁾

Cefazolina sódica (C₁₄H₁₃N₈NaO₄S₃) es una cefalosporina (antibiótico) semisintética. Polvo blanco cristalino soluble en agua dando pH ácido de 3.8 que se debe tamponar para uso oftálmico entre pH=4,5 a 6,0.

Las soluciones acuosas presentan un ligero color amarillo y una osmolaridad de 260 a 380 mOsm/Kg. Las soluciones preparadas para uso oftálmico deben ser conservadas en refrigeración desde su preparación hasta finalizar el tratamiento. (Hyndiuk, RA. 1996).

Es compatible con soluciones de Cloruro de sodio al 0,9%, Dextrosa al 5% y sus mezclas y soluciones de levulosa al 5%.

Es incompatible con Vancomicina

Farmacología

Cefazolina sódica es una cefalosporina semisintética que se presenta en forma de polvo cristalino blanco muy soluble en agua y muy poco soluble en alcohol

Indicaciones

Infecciones por microorganismos sensibles:

Aerobios Gram-positivos: *Staphylococcus* *meticilin-sensibles*; *Streptococcus pneumoniae* (7-70%); *Streptococcus spp*

Aerobios Gram-negativos: *Escherichia coli* (11-30%); *Haemophilus influenzae* (0-17%); *Klebsiella spp* (0-30%); *Proteus mirabilis* (10-20%)

Microorganismos Resistentes:

Aerobios Gram-positivos: *Enterococcus spp*; *Staphylococcus meticilin-resistentes**; *Listeria monocytogenes*

Aerobios Gram-negativos: *Acinetobacter baumannii*; *Enterobacter*; *Proteus vulgaris*; *Morganella morganii*; *Providencia rettgeri*; *Pseudomonas aeruginosa*

Anaerobios: *Clostridium difficile*; *Bacteroides spp*

Otros: *Chlamydia*; *Mycobacterium*; *Mycoplasma*; *Rickettsia*

*** La resistencia a meticilina supone de un 30 a un 50% de los estafilococos resistentes.**

Contraindicaciones y Precauciones

Antes de iniciar el tratamiento con cefazolina, se debe investigar cuidadosamente sobre reacciones previas de hipersensibilidad del paciente a la cefazolina o a otros beta-lactámicos.

Hay alguna evidencia de alergia cruzada parcial entre las penicilinas y las cefalosporinas. Hay pacientes que han presentado reacciones graves (incluyendo anafilaxis) a ambos fármacos.

En caso de reacción de hipersensibilidad aguda se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y se instaurará el tratamiento adecuado.

Las cefalosporinas pueden ser adsorbidas en la superficie de las membranas de los glóbulos rojos haciendo que los anticuerpos de

estas células reaccionen frente a ellas. Esto puede producir que el test de Coombs sea positivo y en raras ocasiones puede producirse anemia hemolítica. Debido a esta reacción puede producirse reactividad cruzada con penicilinas.

El uso prolongado de cefazolina puede producir sobrecrecimiento de microorganismos, como *Candida spp.*

5.4.- VANCOMICINA

Antecedentes de Uso Oftálmico⁽²⁷⁾⁽⁷⁷⁾⁽⁸³⁾⁽²¹⁸⁾

La Vancomicina es un antibiótico glucopéptido, producido por el actinomiceto *Streptomyces orientales*. Su importancia en terapéutica antiinfecciosa está aumentando en los últimos años debido al incremento en la aparición de cepas de *Staphilococcus aureus* resistentes a penicilinas (cloxacilina, nafcilina, meticilina) y cefalosporinas. Además, en la actualidad existe mayor incidencia de infecciones estafilocócicas, tanto por gérmenes coagulasa-positivos (*S.aureus*) como por estafilococos coagulasa-negativos (*Staphylococcus epidermidis*, *S. Saprophyticus*, *S. Hominis*, etc.), poco sensibles a otros grupos de antibióticos.

La vancomicina es bactericida con un espectro grampositivo. Es una alternativa a la penicilina en pacientes con una historia de alergia grave a beta lactámicos.

La inyección subconjuntival de 25 mg de Vancomicina ha sido una terapia efectiva para infecciones oculares postoperativas. El dolor puede minimizarse inyectando de 0,1 a 0,2 mL de lidocaina al 2% en el espacio subconjuntival antes del uso del antibiótico. (*Eleanor Lopez. Departamento de Farmacia del Holland Community Hospital. 602 Michigan Avenue, Holland Michigan 49423-4999. USA*).

Farmacología

Vancomicina es bactericida a concentraciones de 0,5 a 3 mg/l frente a la mayoría de bacterias susceptibles. Concentraciones de 10 mg/l son bactericidas frente a los *staphilococcus* productores de betalactamasas y las especies meticilin resistentes. En algunas especies de *Enterococcus* actúa como bacteriostático. Es eficaz en el tratamiento de infecciones producidas por bacterias resistentes a los antibióticos beta-lactámicos.

Su acción bactericida es debida a: (1) inhibe la biosíntesis de la pared celular, (2) interfiere en la síntesis del RNA, (3) daña las membranas citoplasmáticas. La multiplicidad de lugares de acción puede explicar el escaso desarrollo de resistencias a este antibiótico, recientemente se ha detectado un incremento de *Enterococcus* resistentes. No se conocen resistencias cruzadas entre vancomicina y otros antibióticos.

Indicaciones

Tratamiento de infecciones graves producidas por microorganismos grampositivos resistentes a los antibióticos beta-lactámicos, entre las que cabe destacar: *Staphylococcus aureus* meticilin resistente, *Staphylococcus coagulasa* negativos, incluido *Staphylococcus epidermidis* y *Enterococcus spp.* resistentes a penicilinas.

Puede realizarse tratamiento empírico cuando se sospecha infección por uno de estos microorganismos antes de conocerse el resultado del antibiograma.

Contraindicaciones y Precauciones

Aunque por vía tópica oftálmica no se esperan efectos indeseables la vancomicina potencia el efecto nefrotóxico y neurotóxico de otros medicamentos que pueden producir así mismo efectos neurotóxicos

y/o nefrotóxicos (tales como anfotericina B, aminoglucósidos, bacitracina, polimixina B, colistina, viomicina o cisplatino).

Incompatibilidades:

La solución de vancomicina tiene un pH bajo y puede causar inestabilidad química o física de otros compuestos.

Se recomienda no asociar en la misma solución vancomicina con aminofilina, cloramfenicol succinato sódico, heparina sódica y penicilina G potásica ya que pueden producirse precipitados. Se ha comunicado también incompatibilidad con: aztreonam, barbitúricos, bencilpenicilina (en soluciones de dextrosa), ceftazidima, ceftriaxona, clorotiazida sódica, fosfato sódico de dexametasona, expansores del plasma de gelatina y poligelina, iradubicina, metilicina sódica, bicarbonato sódico, ticarcilina y warfarina sódica.

5.5.- ACETIL CISTEINA

Antecedentes de Uso Oftálmico⁽¹⁷⁾⁽⁷²⁾⁽⁹⁴⁾

Tras una erosión corneal, el dolor y la fotofobia con lagrimeo hacen de estas lesiones una urgencia oftalmológica; lo más común es retirar el cuerpo extraño si se encuentra presente y ocluir con un parche durante 12 a 24 horas. En algunos casos se aconseja aplicar unas gotas de antibiótico o ungüento para evitar contaminación bacteriana debido a que el parche favorece la proliferación de bacterias por la anaerobiosis y la acumulación de lágrimas.

Sin embargo, esta medida es molesta, limitante y poco estética, incluso al retirar el parche, ya que la falta de parpadeo produce edema palpebral por otra vía.



El uso de la Acetilcisteína en el campo de la oftalmología evita la acción de las colagenasas epiteliales y se utiliza en las erosiones corneales colirios de acetilcisteína a concentraciones del 5% al 15% evitando la necesidad de ocluir el ojo afectado.

Farmacología

La acetilcisteína es un aminoácido sulfurado que actúa fluidificando las secreciones mucosas y mucopurulentas en los procesos respiratorios que cursan con hipersecreción y mucoestasis. Actúa rompiendo los enlaces disulfuro que incrementan la viscosidad de las mucoproteínas.

Sobre la base de su estructura derivada de la cisteína, la acetilcisteína actúa como precursor en la síntesis de glutatión y normaliza sus niveles cuando éstos se reducen por una agresión oxidante continuada sobre el aparato respiratorio.

Indicaciones

Como mucolítico en la queratitis seca filamentosa. Cicatrización en quemaduras por alcali.

Contraindicaciones y Precauciones

Hipersensibilidad a la acetilcisteína.

5.6.- ACIDO AMINOCAPROICO

Antecedentes de Uso Oftálmico⁽²¹⁹⁾



El hipema traumático es la aparición de sangre en el espacio entre la córnea y el iris (cámara anterior del ojo), después de un golpe traumático o un derrame

ocasional. Junto con la aparición de sangre, puede haber una o más lesiones graves en el ojo a partir del traumatismo, que podrían dar lugar a una reducción significativa de la visión. En la mayoría de los casos la sangre se absorbe, aunque en algunos casos hay una hemorragia secundaria. Las complicaciones que resultan de la hemorragia secundaria incluyen glaucoma, manchado corneal con sangre o daño al nervio óptico. Estas complicaciones también pueden dar lugar a la pérdida permanente de la visión.

La utilización del ácido aminocapróico en forma farmacéutica de gel oftálmico es muy reciente.

El ácido epsilon-aminocaproico reduce los derrames oculares (Salm, TJ 2009) producidos en intervenciones quirúrgicas reduciendo la morbilidad de estos procesos que pueden conducir al aumento de presión intraocular y manchas de hierro corneales permanentes, sinequia anterior periférica que pueden dificultar la visión o conducir a una atrofia óptica.

Farmacología

El ácido epsilon-aminocaproico es un agente antiplasmina o antifibrinolítico. Los antifibrinolíticos se usan a menudo para tratar el hipema traumático.

Se cree que estos fármacos, administrados de forma interna o aplicados como gel oftálmico, son efectivos, ya que retardan la absorción de los coágulos de sangre hasta la curación completa de los vasos sanguíneos dañados.

Indicaciones

Reabsorción de derrames sanguíneos oculares y reducción de la tasa de hemorragia recurrente evitando las complicaciones.

Contraindicaciones y Precauciones

Por vía tópica ocular no existen contraindicaciones.

5.7.- CLORHEXIDINA

Antecedentes de Uso Oftálmico⁽¹⁷⁰⁾⁽¹⁹⁴⁾⁽²⁰⁰⁾⁽²²²⁾

El uso oftálmico de las biguanidas como la polihexametilenobiguanida (PHMB) es relativamente reciente. Este producto químico se utiliza en el tratamiento del agua de piscinas Bacquacil® y se ensayó en el tratamiento de la queratitis grave por *Acanthamoeba* ⁽²⁶⁹⁾. Es un potente tensioactivo por lo que es bastante irritante para la córnea a la dosis terapéutica del 0,02% asociado frecuentemente con Neomicina sulfato.

Para evitar estos efectos irritantes del PHMB se está utilizando la Clorhexidina a concentración de 0,02% aunque presenta efectos irritantes para la córnea debido a la duración del tratamiento que suele ser de hasta seis meses⁽²²²⁾.

Indicaciones

Tratamiento de la infestación parasitaria por *Acanthamoeba* en sus formas trofozoito y quística.

La dosis de utilización es la instilación de una gota de colirio cada hora durante las primeras 48 horas de forma ininterrumpida para continuar con una instilación/hora durante 72 horas solo en pauta diurna seguida de la instilación cada 2 horas de una gota durante un mes de



tratamiento para finalizar con una instilación 4 veces al día durante seis meses.

La infección ocular por *Acanthamoeba* es muy grave a pesar de la existencia de estas sustancias antiamebianas ya que la penetración estromal de una concentración quística suficiente no se consigue en muchas ocasiones.

Contraindicaciones y Precauciones

La utilización de la PHMB y Clorhexidina en las queratitis infecciosas graves por *Acanthamoeba* tienen el problema de producir una inflamación en tejidos con pérdida de células limbares y agotamiento celular con pérdida irreversible de estas células regeneradoras que se verá agravada por el uso de lentes de contacto.

5.8.- TOBRAMICINA

Antecedentes de Uso Oftálmico⁽¹⁹⁾⁽²⁵⁾

La tobramicina es un antibiótico aminoglucosídico de amplio espectro que se ha comenzado a utilizar en los servicios de oftalmología hospitalarios de manera empírica ⁽⁶⁹⁾ utilizando las presentaciones inyectables con indicación inhalatoria en indicación *off label* como uso compasivo en casos graves de infecciones oculares⁽²⁹⁾.

Farmacología

La tobramicina es un antibiótico aminoglucosídico de amplio espectro activo contra cepas susceptibles de *Staphylococcus*, incluyendo *S. aureus*, *S. epidermidis* (coagulasa-positivo y coagulasa-negativo), y cepas resistentes a la penicilina, *Streptococcus*, incluyendo especies del grupo A (especies beta hemolíticas), especies no hemolíticas y *Streptococcus pneumoniae*.

La tobramicina también es activa contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae* y *H. aegyptius*, *Moraxella lacunata*, *Acinetobacter calcoaceticus* (*Herellea vaginicola*) y algunas especies de *Neisseria*.

Es un agente bactericida; su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis de proteínas bacterianas (se une a los ribosomas de la célula bacteriana, ocasionando la transcripción incorrecta del ARN mensajero).

La tobramicina en solución oftálmica se absorbe al humor acuoso después de su aplicación tópica en aproximadamente 15 a 30 minutos. Después de la instilación de 5 mg/ml de solución oftálmica de tobramicina se llega a obtener una concentración en el humor acuoso muy alta después de 1-2 horas. Alcanza una concentración CIM₉₀ alta para la mayoría de los patógenos oculares que se presentan en los ojos incluyendo *Pseudomonas spp.*

Con la administración de tobramicina se produce un nivel en suero considerablemente bajo después de una aplicación repetida en el saco conjuntival, debe relacionarse con su baja incidencia de efectos colaterales sistémicos por esta vía de administración.

Contraindicaciones y Precauciones

La aplicación en colirio no tiene contraindicaciones aunque pueden producirse reacciones de hipersensibilidad ocular, prurito palpebral, lagrimeo, inflamación de los párpados, dolor ocular y eritema conjuntival.

5.9.- TRIAMCINOLONA INYECTABLE INTRAVÍTREA

Antecedentes de Uso Oftálmico

El uso intravítreo del Acetonido de Triamcinolona (AT) fue iniciado en los años 70 por M. Achamer en un modelo animal, con el objetivo de conseguir una eficacia superior a la obtenida mediante la administración tópica, sistémica o periocular.

Las primeras descripciones de inyecciones intravítreas de corticoides en humanos provienen de estudios en los que se relata la inyección intravítrea accidental tras el intento de realizar una inyección periocular⁽²³²⁾. En alguno de estos casos se observa que las lesiones detectadas eran debidas no al fármaco sino a la perforación retiniana. Pero en otros casos la agudeza visual obtenida al final, tras la inyección intravítrea, fue superior a la inicial debida a la enfermedad por la que se indicaron las inyecciones perioculares.

Anteriormente a su empleo en la terapia de las inflamaciones intraoculares, las inyecciones intravítreas de triamcinolona, se emplearon en el tratamiento y prevención de la retinopatía proliferativa⁽⁶⁷⁾. Estudios experimentales en conejos demostraron, por microscopía electrónica, que dosis de 4 mg de triamcinolona acetónido no eran tóxicas.

En la actualidad el empleo intravítreo a diferentes concentraciones es cada vez más habitual en el tratamiento del edema macular asociado a retinopatía diabética⁽⁶⁷⁾ oclusión de vena retiniana⁽¹⁰⁷⁾, cirugía e inflamación. Igualmente, sus propiedades antiangiogénicas se emplean en el tratamiento de la neovascularización subretiniana (NVC), ya sea de forma aislada⁽³¹⁾⁽¹¹⁸⁾ o asociada a la terapia fotodinámica (TFD)⁽³¹⁾⁽²¹³⁾.

El Prof. A. Domínguez fue el primero en emplear las inyecciones intravítreas de acetónido de triamcinolona en el tratamiento de diferentes patologías médicas (edema macular, membranas

neovasculares subretinianas, vítreo retinopatía exudativa familiar) con resultados muy satisfactorios⁽¹⁰⁷⁾

Wilson, y colaboradores⁽²⁶¹⁾ en un estudio realizado en conejos demostraron que la inyección intravítrea de triamcinolona es significativamente más efectiva que la subtenoniana en el control de la inflamación experimental en conejos.

La ausencia de efectos adversos generales y su gran potencia antiinflamatoria (después de una inyección intravítrea de triamcinolona el ojo recibiría 20 veces más corticoide que tras un pulso intravenoso de 1.000 mg de metilprednisolona) por lo que podemos llamarla gigadosis de corticoides intravítrea, no debe hacernos olvidar las potenciales complicaciones locales: endoftalmitis, glaucoma, hemorragia vítrea, desprendimiento de retina y catarata⁽⁸⁴⁾.

El efecto de la inyección es espectacular: los pacientes mejoran drásticamente en menos de una semana. Sin embargo, el efecto no dura más de 3 meses el tiempo durante el que es visible el depósito de triamcinolona en el vítreo. No obstante las inyecciones pueden repetirse.

Farmacología

El acetónido de triamcinolona (AT) es un derivado sintético de la triamcinolona, cuatro veces más potente que ésta, y ocho veces más potente que la prednisona en modelos animales de inflamación. Se presenta en forma de un polvo cristalino y en especialidades en suspensión en viales de 1 ml con 40 mg. Es insoluble en agua y soluble en alcohol, metanol y cloroformo.

En la presentación comercial Trigón depot[®] (Squibb Industria Farmacéutica, SA. Barcelona), tiene como vehículo el alcohol

bencílico, así como 0,75% de carboximetilcelulosa, 0,04% de polisorbato 80, e hidróxido sódico y ácido clorhídrico para ajustar el pH final entre 5.0 y 7.5 (1).

Desde un punto de vista farmacológico el acetónido de triamcinolona es un éster de triamcinolona lo cual le proporciona su mecanismo depot. En contacto con las esterasas tisulares se produce una desesterificación liberándose la forma activa que es ligeramente más soluble en agua.

El acetónido de triamcinolona pese a no estar formulado en la especialidad para uso oftalmológico, está experimentando un gran auge en su empleo intraocular, tanto para el tratamiento del edema macular de diferentes causas, como complemento de la terapia fotodinámica por su acción antiangiogénica o en la cirugía del segmento posterior, para mejorar la visualización de estructuras y reducir la proliferación vítreo retiniana.

La farmacocinética del acetónido de triamcinolona en el ojo no es bien conocida, si bien parece que la forma libre alcanzaría el equilibrio a una concentración en torno a los 25-30 microgramos/ml midiéndose en el humor acuoso niveles de 2,1 a 7 microgramos/ml tras la inyección intravítrea.

Se desconocen cuáles son sus niveles terapéuticos; sin embargo los resultados obtenidos en la clínica sugieren resultados favorables tras su administración a dosis superiores a los 4 mg, sin haberse comunicado su toxicidad tras la administración de dosis de 20 mg o superiores. El empleo de altas dosis de acetónido de triamcinolona en la inyección se vería justificado por la reducción de necesidad de repetir la inyección (la duración del AT en vítreo sería de unos 6 meses), reduciendo con ello la morbilidad derivada del proceso de inyección⁽²¹³⁾. Este aspecto la diferencia de otros corticoides como la

prednisona, para la cual se ha descrito toxicidad en su uso intravítreo. Probablemente esta diferencia sea debida a la relativamente baja concentración de medicamento en forma libre que se consigue con el AT, lo cual le proporcionaría un rango terapéutico muy favorable⁽¹⁹⁹⁾⁽¹²³⁾

Se ha calculado que la administración de AT intravítrea en dosis de 20mg, equivaldría en términos de concentración y de duración del efecto farmacológico a la administración intramuscular de unos 300 g de dicho fármaco.

Los estudios realizados en modelos animales otorgan al acetónido de triamcinolona una vida media de 18,6 días tras la inyección intravítrea de 4 mg en ojos intactos frente a tan sólo de 3,2 días para ojos vitrectomizados, siendo detectable la presencia del fármaco a los 93 días de la inyección.

De forma similar, la concentración de acetónido de triamcinolona que se debe emplear para su uso intraocular tampoco es bien conocida, con un amplio rango entre 1 y 25 mg/0,1 ml. En la actualidad, cada vez más autores propugnan el empleo de altas concentraciones (20 a 25 mg/0,1 ml) para su uso intraocular (3,19-21).

La mayoría de los autores abogan por la dosis de 4 mg siendo necesario repetir la inyección al cabo de unos meses en muchas ocasiones.

Esto se explica porque la Diabetes es una enfermedad crónica y porque las características farmacocinéticas de la triamcinolona hacen que la eficacia del tratamiento no perdure en el tiempo y sean muy frecuentes las recidivas. Con objeto de evitar las inyecciones repetidas, algunos autores han optado por asociarla a la foto coagulación láser (*Kang SW 2006*).

Indicaciones:

Degeneración Macular Asociada a la Edad (DAME).-Jonas demostró el efecto beneficioso de la inyección intravítrea de 20 mg de acetónido de triamcinolona en el tratamiento del desprendimiento seroso del epitelio pigmentario⁽¹¹⁷⁾, consiguiendo su aplazamiento y en ocasiones la mejoría de agudeza visual, si bien en otras formas de DMAE no se han conseguido tan buenos resultados⁽²¹³⁾.

El acetónido de triamcinolona en el tratamiento de la degeneración macular, bien de forma aislada o asociado a la terapia fotodinámica (TFD), se utiliza por su acción inhibidora de la proliferación vascular⁽¹¹⁷⁾.

Edema macular asociado a uveítis.- El tratamiento del edema macular asociado a uveítis, a las oclusiones venosas retinianas, a la retinopatía diabética y a la cirugía, por su efecto reductor de la permeabilidad vascular y en la uveítis crónica⁽⁹³⁾

El acetónido de triamcinolona se utiliza para la reducción de la inflamación postquirúrgica y de la proliferación vitreoretiniana⁽¹⁸⁾

Se ha empleado con éxito, entre otras en el tratamiento de oftalmía simpática, enfermedad de Behçet, vasculitis retiniana idiopática y en la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada⁽²²⁾.

Retinopatía Diabética.-El acetónido de triamcinolona se ha empleado en pacientes con edema macular diabético, bien de forma aislada o en asociación a foto coagulación posterior, en concentraciones entre los 4 y los 20 mg⁽⁴⁶⁾⁽¹¹⁷⁾

La triamcinolona acetónido intravítrea ha sido empleada en diversos estudios experimentales en la prevención de la retinopatía

proliferante(117). Su uso asociado a la vitrectomía parece reducir la tasa de desprendimiento y proliferación vitreoretiniana⁽⁴⁵⁾

Edema Macular por Trombosis Venosa.-El empleo de acetónido de triamcinolona intravítrea puede reducir el edema angio gráfico y en OCT y mejorar la agudeza visual en casos de edema macular asociado a trombosis venosa ⁽⁸⁴⁾ Sin embargo en las formas isquémicas es frecuente la falta de respuesta funcional al tratamiento. En los cuadros no isquémicos la respuesta es habitualmente más favorable y comparable a la que se consigue en pacientes con edema macular diabético⁽³¹⁾.

En este proceso la acción del acetónido de triamcinolona se explicaría por su papel estabilizador de la barrera hematorretiniana, y por su actuación sobre las prostaglandinas y leucotrienos y posiblemente también sobre el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)⁽¹⁸²⁾.

Edema Macular Cistoide Postquirúrgico.-Se ha empleado la inyección intravítrea de acetónido de triamcinolona en el tratamiento del edema macular cistoide postquirúrgico (EMCP) refractario a otros tratamientos, a concentraciones entre 1 y 25 mg/0,1 ml, apreciándose con todas ellas buenos resultados anatómicos y en ocasiones funcionales, dependientes del tiempo de evolución⁽⁴⁶⁾.

Probablemente el efecto del acetónido de triamcinolona esté mediado por la inhibición de la síntesis de leucotrienos y prostaglandinas y la estabilización de la barrera hematorretiniana.

Un caso especial en el que algunos autores recomiendan el empleo de acetónido de triamcinolona intravítrea en la prevención del EMCP son los pacientes con retinopatía diabética, recomendándose la realización de la inyección en el momento de la cirugía para reducir o evitar su aparición.

Si bien el escenario más frecuente es el de la cirugía de la catarata, se ha empleado también tras la cirugía filtrante, queratoplastia, y cirugía vítreo retiniana.

Cirugía.-El acetónido de triamcinolona se está utilizando actualmente también en la cirugía vítreo retiniana para facilitar la visualización del vítreo y de la hialoides posterior y permitir así una vitrectomía más completa y un mejor despegamiento de la hialoides. También se puede emplear en la visualización de las membranas epiretinianas y de la membrana limitante interna, en sustitución de otros colorantes de mayor toxicidad que se venían empleando, como el verde indocianina y el azul tripán.

Se ha empleado en la visualización del perfluorocarbono líquido al final de la cirugía para facilitar su completa eliminación. Otras aplicaciones en cirugía, son la visualización de los restos de vítreo tras la cirugía complicada del segmento anterior⁽¹⁰⁵⁾.

A una mayor difusión del empleo del AT contribuye el hecho de reducir la aparición de edemas maculares tras la cirugía, especialmente en pacientes diabéticos, y de reducir el riesgo de proliferación vítreo retiniana⁽⁴⁶⁾.

Contraindicaciones y Precauciones

Entre los inconvenientes del AT cabe destacar:

Las maniobras de eliminación del disolvente irritante en la "Kitchen Pharmacy", la baja predictibilidad de la dosis final inyectada y el riesgo de contaminación e infección.

El riesgo de infecciones está siempre presente en todo procedimiento que conlleve la entrada en el globo ocular. Es necesario extremar las medidas asépticas que rodean a la inyección. En especial se

recomienda el empleo de colirios antibióticos los días previos y posteriores a la inyección, el empleo de blefarostat o y pinzas estériles, la instilación de povidona yodada al 5% inmediatamente antes de la inyección con lavado de los fondos de saco conjuntivales (lavado con 10 mL de la disolución de povidona yodada al 5%), el empleo de guantes y campo estéril, y reducir al mínimo la manipulación del fármaco. En estos casos la alta concentración del esteroide puede enmascarar los signos inflamatorios iniciales de la endoftalmitis, por lo que con frecuencia el único signo apreciable sería una disminución de la agudeza visual.

La aparición de cataratas y la elevación de la presión intraocular es muy probable (entre el 30 y el 50% de los casos)⁽³⁷⁾.

La elevación de la presión intraocular suele ser transitoria y puede aparecer al cabo de varios meses tras la inyección. Suele desaparecer durante el segundo año del seguimiento. No siempre se asocia a pacientes respondedores a los corticoides por vía tópica.

La respuesta al tratamiento médico es habitualmente buena, aun cuando en ocasiones es necesario asociar varios fármacos e incluso inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral.

Se han comunicado buenos resultados tras la trabeculoplastia láser, y en ocasiones se hace preciso recurrir a la cirugía filtrante.

5.10.- POVIDONA IODADA 5% SOLUCIÓN.

Antecedentes de Uso Oftálmico⁽¹⁰¹⁾

Uno de los problemas que surgen frecuentemente en las intervenciones quirúrgicas de cataratas es la introducción de gérmenes durante las manipulaciones que provocan graves endoftalmitis bacterianas o fúngicas⁽¹³⁹⁾ que con frecuencia tienen un

desenlace fatal obligando a la enucleación del ojo ⁽²²⁴⁾. Las primeras medidas que se implantaron fueron añadir antibióticos a las soluciones de irrigación durante el tiempo que duraba la intervención⁽²³⁴⁾

En el cultivo e identificación microbiológica en Caldo Tioglicolato y Agar Chocolate realizados en humor acuoso de la cámara anterior durante la cirugía de catarata se observó que las principales contaminaciones provenían de la piel, pestañas, párpados periorculares del propio paciente⁽⁹²⁾. Ante estos resultados se comenzaron a utilizar diferentes antisépticos en combinación con los antibióticos en sueros de irrigación⁽¹⁰¹⁾⁽¹⁰⁶⁾.

Numerosos estudios corroboran que cuando se utiliza desinfección periorcular con Povidona yodada al 5% en los 10 minutos anteriores a la intervención la tasa de crecimiento bacteriano desciende a tasas insignificantes⁽⁵³⁾⁽¹⁵⁴⁾.

Indicaciones



Desinfección periorcular y de la superficie ocular 10 minutos antes de la intervención quirúrgica ocular e instilación de povidona yodada al 5% inmediatamente antes de la inyección con lavado de los fondos de saco conjuntivales.

Contraindicaciones y Precauciones

En caso de alergia al yodo. No se recomienda utilizar povidona yodada en recién nacidos.

CAPÍTULO IV.- ESTERILIZACIÓN.

1.- CONCEPTOS Y DEFINICIONES. TIPOS

La esterilización, tiene como objetivo teórico el de eliminar toda la población microbiana del material que se somete a dicho proceso.

Las características especiales de la muerte de poblaciones microbianas implican que sea prácticamente imposible obtener la eliminación total y tengamos que hablar de probabilidad de obtener dicha eliminación.

Para evaluar la capacidad destructiva de los sistemas de esterilización, se analiza la disminución del número de microorganismos viables después de someterlos al sistema en cuestión.

De ello se pueden observar dos tipos de cinéticas de mortalidad:

- a) Logarítmica
- b) No logarítmica

a) Logarítmica.- Esta cinética supone un descenso exponencial en el número de microorganismos viables a lo largo del tiempo después de superada la fase inicial de inducción, constituyendo el proceso inverso al del crecimiento exponencial, estando descrito por la siguiente función:

$$N_0 K = dN / -dT \quad \text{y} \quad \ln N_F/N_0 = - K t$$

N_0 = número microorganismos iniciales

K = constante de inactivación

T = tiempo

Esta ecuación indica que la velocidad de muerte es directamente proporcional al número inicial de microorganismos viables sometidos al tratamiento esterilizante. Para que un proceso de esterilización siga esta cinética, es necesario aplicarlos a poblaciones microbianas homogéneas en cuanto a su sensibilidad al agente esterilizante.

De la ecuación anterior podemos deducir que cuanto mayor sea **K**, mayor será la intensidad del efecto letal. Igualmente podemos deducir que el tiempo necesario para destruir una población microbiana depende de la sensibilidad del microorganismo y de la población inicial **N₀**.

Analizando la ecuación matemáticamente, se deduce que es necesario un **tiempo infinito** para lograr un valor de **N_F=0** (esterilidad total). Por ello se toma como referencia de esterilidad el alcanzar un valor de **N_F/N₀ = 10⁻⁶**, que representaría encontrar una unidad contaminada dentro de un lote de un millón de unidades.

b) No logarítmica

Es la que se da usualmente al encontramos con poblaciones microbianas mixtas, compuestas por microorganismos que presentan distinta sensibilidad frente al proceso de esterilización, con lo que la ecuación resultante será la suma de las ecuaciones correspondientes a cada una de las cinéticas de muerte de cada especie.

Definiciones:

Tiempo de reducción decimal.- Es el tiempo requerido para reducir la población microbiana en una unidad logarítmica (el 90 %), utilizando unas condiciones de tratamiento y exposición definidas.

Este valor nos indica la resistencia del microorganismo a los diferentes procesos esterilizantes: calor, radiaciones...

Valor Z.-Este parámetro, se utiliza en estudios de procesos de esterilización por calor y nos indica cual es la modificación de la resistencia del microorganismo al variar la temperatura de exposición.

Factor de Inactivación.- Este parámetro, describe la letalidad de un proceso a lo largo de su recorrido por las diferentes temperaturas.

Es conveniente tener en cuenta, que una unidad de letalidad, equivale a un tratamiento durante 1 minuto a una temperatura de referencia, normalmente 121°C. Cuando el valor de $F = 5$ significa que el efecto letal del tratamiento, equivale a someter al microorganismo durante 5 minutos a 121°C.

Cuando se determina la letalidad de un proceso o ciclo de esterilización, es necesario conocer la flora endógena o natural del producto, la resistencia de estos al proceso y el nivel máximo de supervivencia que podemos considerar como aceptable.

Para definir los parámetros temperatura y tiempo de esterilización a aplicar a un producto deben tenerse en cuenta los siguientes factores:

- Termolabilidad del producto
- Termolabilidad del envase
- Carga microbiana

2.- TIPOS DE ESTERILIZACIÓN

2.1.- Mediante Agentes Químicos:

Óxido de etileno.- Es un agente alquilante que se une a compuestos con hidrógenos lábiles como los que tienen grupos carboxilos, amino sulfhidrilos, hidroxilos, etc.

Dióxido de cloro.- El dióxido de cloro se genera en solución acuosa a través de la acidificación del clorito sódico por combinación con ácidos orgánicos principalmente ácido cítrico.

El dióxido de cloro es un agente que actúa sobre los microorganismos por oxidación, captando electrones.

La molécula de dióxido de cloro está en búsqueda constante de un electrón adicional, con el fin de pasar a un estado de mayor estabilidad energética. Cuando una célula bacteriana entra en contacto con el dióxido de cloro, cede un electrón de su pared celular. Como consecuencia, se rompe la pared celular y el contenido de la célula la atraviesa para equilibrar la concentración a ambos lados. Finalmente, la célula muere por lisis.

Este modo de acción evita que los microorganismos generen resistencias y convierte al dióxido de cloro en un rápido biocida de amplio espectro.

La eficacia del dióxido de cloro ha sido demostrada frente a los microorganismos:

Bacterias: *Acetivobacter baumannii*, *Clostridium difficile*, *Enterococcus faecium* (vancomycin resistente), *Enterococcus hirae*, *Echerichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa* (gentamicin resistente), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* (menthicillin resistente)

Hongos: *Aspergillus niger*, *Candida albicans*

Virus: *Canine Parvovirus*, *Coxsackivirus B3*, *Hepatitis A, B y C*, *Herpes simplex virus Type 1*, *HIV Type 1*, *Human Norovirus*, *Influenza virus Type A2*, *Poliovirus Type 1*, *Poliovirus Type 2*

Esporas: *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus subtilis var niger*, *Clostridium sporogenes*

Micobacterias: *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium terrae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium tuberculosis Poli-R*

(CEDEST 29. XVI Congreso Internacional del Club Español de Esterilización)

Aldehídos.- Son agentes alquilantes que actúan sobre las proteínas provocando una modificación irreversible en enzimas e inhiben la actividad enzimática. Estos compuestos destruyen las esporas.

Glutaraldehído: Se utiliza una solución alcalina al 2% y sumergir el material a esterilizar de 20 a 30 minutos, y luego un enjuague de 10 minutos.

Este método tiene la ventaja de ser rápido y ser el único esterilizante frío efectivo. Puede esterilizar plásticos, goma, vidrio, metal, etc.

Formaldehído: Se utilizan las pastillas de paraformaldehído, las cuales pueden disponerse en el fondo de una caja envueltas en gasa o algodón, que después pueden ser expuesta al calor (60°C) para una rápida esterilización o a temperatura ambiente durante 36 horas al desprenderse el gas formaldehído pueden esterilizar materiales de látex, goma, plásticos etc.

Gas-plasma de Peroxido de Hidrogeno

Es un proceso de esterilización a baja temperatura la cual consta en la transmisión de peróxido de hidrógeno en fase plasma (estado entre líquido y gas), que ejerce la acción biocida⁽¹⁴²⁾.

Ventajas:

- No deja ningún residuo tóxico.
- Se convierte en agua y oxígeno al final del proceso.
- El material no precisa aireación.
- El ciclo de esterilización dura entre 54 y 75 minutos.

Desventajas:

- No se pueden esterilizar objetos que contengan celulosa, algodón, líquidos, humedad, madera o instrumental con lúmenes largos y estrechos.
- Es el método de esterilización más caro de entre los descritos.

El generador de peróxido de hidrógeno debe permitir el control de sus parámetros para que los usuarios puedan validar, de forma efectiva, un ciclo de descontaminación.

Los principales parámetros críticos a controlar⁽¹²²⁾ son:

- La concentración de peróxido de hidrógeno
- El tiempo de exposición
- La temperatura
- El porcentaje de saturación
- La saturación de humedad
- La absorción/adsorción/condensación
- La presión

Alcoholes

Los más utilizados son el etílico e isopropílico.

ALCOHOL ETILICO : $\text{CH}_3 - \text{CH}_2\text{OH}$

ALCOHOL ISOPROPILICO : $\text{CH}_3 - \text{CH}_2\text{OH} - \text{CH}_3$

Las características principales de los alcoholes son:

- Uso antiséptico: isopropanol, n-propanol y etanol o combinaciones.
- Su actividad microbiana se atribuye a su capacidad de desnaturalizar proteínas.
- Son eficaces frente a bacterias vegetativas (Grampositivas y Gram-negativas), hongos y ciertos virus encapsulados (Herpes, HIV).
- La FDA clasifica el etanol 60-95% como agente Categoría I, es decir, seguro y efectivo para el uso en lavados antisépticos o productos de lavado de manos para personal sanitario.
- No tienen actividad residual.

2.2.- Métodos físicos: Calor Húmedo y Seco

Hay que hablar de grado de esterilidad más que de medio estéril, ya que la esterilidad como hemos visto no deja de ser una probabilidad.

La Farmacopea Europea indica:

“Los procedimientos y precauciones deben ser tales que se alcance en el producto final un nivel teórico de contaminación correspondiente a no más de 1 cada 10⁶ unidades sometidas a esterilización: 1 ampolla contaminada por cada millón de ampollas”.

Hay que tener en cuenta que la esterilización final está condicionada por el grado de contaminación inicial.

Por ello la contaminación inicial se debe reducir al máximo, pues las materias primas generalmente no vienen estériles de los proveedores, los envases tampoco y el mal almacenamiento puede aumentar esta contaminación.

Ejemplo:

Si dos viales están contaminados por el mismo microorganismo y uno de ellos contiene 10^3 gérmenes y el otro vial 10^{10} gérmenes:

Si se aplica un proceso de esterilización que consiga un **factor de inactivación** de $F_i=10^7$ tendremos unos resultados de:

$F_i = \frac{\text{N}^\circ \text{ gérmenes antes esterilización}}{\text{N}^\circ \text{ gérmenes después esterilización}}$

$10^3/10^7 = 10^{-4}$ microorganismos supervivientes

$10^{10}/10^7 = 10^3$ microorganismos supervivientes

Que demuestra la importancia de la contaminación inicial.

Otro concepto es el **grado de esterilidad** que es el resultado de dividir el factor de inactivación por el número de gérmenes antes de esterilizar.

Ejemplo:

Si tenemos los viales contaminados con solamente 10 gérmenes y aplicamos un proceso de esterilización de **factor de inactivación** $F_i = 10^7$, tendremos un **grado de esterilidad** $= 10^7/10^1 = 10^6$, que nos indica que de cada millón de viales contaminados inicialmente con 10 gérmenes cada uno, existe el riesgo de que quede un vial contaminado con un germen de ahí la importancia de la contaminación inicial.

Fases de un ciclo de esterilización

Un ciclo de esterilización es una sucesión de fases que la instalación y el autoclave realizan para conseguir la esterilidad del producto y no dañar ni la integridad ni la funcionalidad del mismo.

Básicamente, las fases de un ciclo de esterilización son: el calentamiento, la exposición del producto a la temperatura durante un cierto tiempo y el enfriamiento.

El calentamiento tiene como finalidad, entre otras, elevar el producto a la temperatura y presión de esterilización mediante el aporte de calor a la cámara del autoclave. Este aporte de calor se consigue tal como se ha descrito en la descripción de la instalación. Se va transmitiendo al producto para que alcance la temperatura fijada.

La exposición a la temperatura es un tiempo determinado en que la cámara del autoclave y el producto están a la temperatura de esterilización y la instalación regula el mantener un margen de temperatura durante todo el tiempo fijado previamente. Es en esta fase del ciclo que se consigue una letalidad alta y/o una probabilidad de supervivencia baja, de manera que se pueda afirmar al final del ciclo que el producto es estéril.

La presión de esterilización, sin ser un parámetro que influya en la letalidad o esterilidad del producto, es crítico en la conservación de la integridad o funcionalidad del envase, sobre todo en envases plásticos y/o flexibles.

Por último, el enfriamiento es la fase que sigue a la exposición y tiene como finalidad devolver el producto a la temperatura ambiental y la cámara a la presión atmosférica para poder abrir la tapa.

Calor Húmedo.- El calor húmedo produce la desnaturalización y coagulación de proteínas. Estos efectos se deben principalmente a dos razones:

1ª) El agua es una especie química muy reactiva y muchas estructuras biológicas son producidas por reacciones que eliminan agua.

2ª) El vapor de agua posee un coeficiente de transferencia de calor mucho más elevado que el aire.

Ventajas del calor húmedo:

- Rápido calentamiento y penetración
- Destrucción de bacterias y esporas en corto periodo de tiempo
- No deja residuos tóxicos
- Hay un bajo deterioro del material expuesto
- Económico

Desventajas:

- No permite esterilizar soluciones que formen emulsiones con el agua
- Es corrosivo sobre ciertos instrumentos metálicos

La utilización de este método y su eficacia depende de dos factores: el tiempo de exposición y la temperatura. Todos los microorganismos son susceptibles, en distinto grado, a la acción del calor. El calor provoca desnaturalización de proteínas, fusión y desorganización de las membranas y/o procesos oxidantes irreversibles en los microorganismos.

Calor Seco.- El calor seco produce desecación de la célula, que es un proceso tóxico al elevarse la concentración de electrolitos y fusión de membranas celulares. Estos efectos se deben a la transferencia de calor desde los materiales a los microorganismos que están en contacto con éstos. La acción destructiva del calor sobre proteínas y lípidos requiere mayor temperatura cuando el material está seco o la actividad de agua del medio es baja.

Ventajas del calor seco:

- No es corrosivo para metales e instrumentos.

- Permite la esterilización de sustancias en polvo y no acuosas, y de sustancias viscosas no volátiles.
- Alcanza superficies del utillaje que no pueden desarmarse.

Desventajas:

- Requiere mayor tiempo de esterilización, respecto al calor húmedo, debido a la baja penetración del calor.
- La esterilización por calor seco se aplica generalmente a materiales que toleran altas temperaturas como metal, vidrio, grasas, materia prima inorgánica en polvo etc.
- Para esterilización de aceites y materias inorgánicas se suele aplicar una hora a 160°C y para despirogenar material de vidrio y acero se recomienda 250°C 20 minutos o temperaturas menores con mayor tiempo como 200°C durante dos a cuatro horas.
- Para productos que no aguantan estas temperaturas de aumentará el tiempo de exposición a temperaturas más bajas.

2.3.- Esterilización Mediante Radiaciones

La potencia bactericida de las radiaciones depende del tipo de radiación, tiempo de exposición y dosis aplicada.

Radiaciones Ionizantes: Producen iones y radicales libres que alteran las bases de los ácidos nucleicos, estructuras proteicas y lipídicas, y componentes esenciales para la viabilidad de los microorganismos.

Tienen gran penetrabilidad y se las utiliza para esterilizar materiales sensibles al calor. (*IonMed, Tarancón. Cuenca*)

Rayos Ultravioleta: Afectan a las moléculas de DNA de los microorganismos. Son escasamente penetrantes y se utilizan para esterilizar superficies y en depósitos de agua estéril con recirculación.

Rayos Gamma: Su empleo esta basado en la emisión de rayos gamma por materiales radioactivos como el Cobalto 60. Este tipo de esterilización se aplica a productos o materiales termolábiles y de gran importancia en el campo industrial. Puede esterilizar antibióticos, vacunas, alimentos etc. (*Aragogamma. Les Franqueses. Barcelona*)

2.4.- Esterilización por Filtración

Las Normas de Buena Fabricación de la unión Europea no admiten en la filtración como proceso único de esterilización cuando el producto puede ser esterilizado por otros sistemas en el envase final ⁽¹⁶⁹⁾. Esto es debido a que a diferencia de la esterilización por calor seco o húmedo la esterilización por filtración no provoca la muerte de los microorganismos, sino que los separa del líquido que los contiene y los retiene en el filtro, excepto algunos virus y micoplasmas que atraviesan los poros del filtro⁽²⁰¹⁾.

PARTE EXPERIMENTAL

CAPÍTULO I.- MATERIAL Y MÉTODOS.

1.- DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE SALAS BLANCAS

1.1.- Diseño. Estudio de la Contaminación

Para que los flujos de aire filtrado sean lo más lineales posible debemos proyectar las salas de modo que sean alargadas, rectangulares y sin obstáculos como columnas o recovecos. Deben conectar con puertas y trampillas de evacuación de aire situadas en línea recta para evitar turbulencias del aire.

El diseño de una sala limpia en el interior del laboratorio de preparación de medicamentos en fórmulas magistrales debe tener en cuenta de modo prioritario los tipos de contaminación y sus fuentes:

A) Tipos de contaminantes

- Partículas viables o no.
- Contaminantes químicos sólidos o gases
- Riesgo por contaminantes dependientes de las condiciones físicas: humedad, temperatura, radiación, electricidad estática, vibraciones etc

B) Fuentes de contaminación

Contaminación por el Aire.- Para evitar la contaminación por partículas –viables o no- distribuidas por el aire se tendrá en cuenta el tipo de aire que se introduce en el laboratorio, la filtración adecuada de este aire y la sobre presión entre las distintas salas blancas y entre ellas con respecto al resto del laboratorio.

Para minimizar los riesgos de contaminación debemos diseñar las salas de modo que la introducción de materiales de

acondicionamiento, materias primas y personal se realice a través de exclusas de ambiente controlado (SAS).

Contaminación por el Agua y Productos Químicos.- Debemos utilizar Agua Para Inyección (API) obtenida de preferencia por destilación, exenta de pirógenos y productos químicos o materias primas con nula o muy baja carga bacteriana.

Se debe procurar tener materias primas de uso exclusivo para la preparación de fórmulas magistrales estériles. Esta precaución evita contaminaciones accidentales al utilizar la misma materia prima para la preparación de formulas estériles y no estériles.

Contaminación por el Personal.-El personal es la mayor fuente de contaminación por partículas, viables o no, en una sala blanca.

Para hacernos una idea de la contaminación que origina una persona repasaremos algunos datos:

*Partículas >0,5micras generadas con el movimiento:

- Una persona sentada, sin moverse, desprende unas 100.000 partículas por minuto.
- Moviendo las manos, brazos y la cabeza desprende unas 500.000 partículas/minuto
- Con movimientos lentos de todo el cuerpo, levantándose y sentándose, desprende 2.500.000 partículas/minuto
- Esos mismos movimientos realizados rápidamente o subiendo y bajando escaleras etc. se desprenden unos 110 millones de partículas/minuto

Fuente: *Clean Room Primer, 1985, J.J. Nappi Jr. Liberty Industries Inc. USA.*

*Riesgo de contaminación por microorganismos

- La capa externa de la piel humana puede contener 1×10^6 microorganismos/cm²
- La saliva contiene más de 1×10^6 microorganismos/ml
- La secreción nasal de persona sana contiene más de 1×10^6 microorganismos/cm²
- Un estornudo produce unos 100.000 microorganismos en aerosol si no existe una protección por pañuelo o mascarilla.

Fuente: *Matts Ramstorp: Introduction to Contamination Control and Cleanroom Technology*

*Partículas (millones) por aplicación de dosis de maquillaje:

- | | |
|---------------------|---------------------|
| ○ Lápiz de labios | 1.100×10^6 |
| ○ Rojo labios | 600×10^6 |
| ○ Polvos | 270×10^6 |
| ○ Máscara de ojos | 82×10^6 |
| ○ Maquillaje facial | 3.000×10^6 |

Por lo tanto, la contaminación puede provenir del exterior de las salas o producirse en el interior de las salas o zonas de fabricación por lo que habrá que tener en cuenta en el diseño:

- Flujos de personal, materias primas, productos intermedios, envases y material de acondicionamiento.
- Puntos críticos susceptibles de originar contaminaciones cruzadas.
- Conducción de los servicios de vacío, gases comprimidos, electricidad y aire controlado.
- Caudal de aire a inyectar según requerimientos de renovaciones por hora y presiones diferenciales necesarias según el volumen de la sala y número de operarios.

- Distribución de maquinaria y utillaje.
- Distribución de aire ultrafiltrado por filtros de 0,33micras instalados en los techos de las salas, salida de aire " sucio" y salida de gases desinfectantes vaporizados o en nieblas.

1.2.- Diseño. Estudio de Materiales para la Construcción Civil

Los materiales empleados en el revestimiento de las salas blancas deben conferir un acabado de las superficies uniforme, sin poros, resistentes al calor, a colorantes, a los ácidos y bases fuertes, al roce y a desinfectantes químicos y deben poseer unas propiedades electrostáticas especiales que eviten la acumulación de polvo por cargas electrostáticas.

Los encuentros de suelos paredes y techos deben terminarse con escocias redondeadas del mismo material que asegure la ausencia de grietas o recovecos difíciles de limpiar. Las luminarias deben estar encastradas y selladas o si son de superficie deben ser estancas. Los enchufes deben ser estancos para proteger de descargas al operador y las salas deben contar con salidas de aire provistas de rejillas regulables para ajustar las renovaciones y presiones diferenciales.

Las puertas deben ser estancas y las divisiones de las distintas zonas se efectúan en cristal templado de seguridad, en acero inoxidable, en paneles de PVC sandwich o aluminio lacado al horno con cristales enrasados que eviten rincones, resquicios o lugares de difícil acceso en limpieza rutinaria.

Para obtener superficies lisas las paredes y techos de las salas se pueden recubrir de diversos materiales como PVC con soldadura de uniones con PVC líquido, con placas sandwich de polietileno, con materiales a base de resinas, placas de fibroyeso tipo Knauff® o Pladur® ignífugas, recubiertas posteriormente con capas de fibra de

vidrio sobre la que se aplican capas de resina poliéster de tipo Cronocril® a la acetona o al agua con acabado final si es necesario de pintura butírica y resinas de dos componentes que proporcionan superficies perfectamente lisas, resistentes, de fácil limpieza, que no desprenden partículas e inertes a los productos químicos empleados en las operaciones de limpieza y esterilización.

1.3.- Diseño. Estudio de la Calidad del Aire

El aire, junto con el cuerpo humano, es la principal fuente de contaminación por partículas, viables o no. Por tanto es de vital importancia el diseño de la circulación y tratamiento del aire para conseguir la cualificación deseada.

En cualquier laboratorio donde exista un área de fabricación de estériles podemos tomar el aire de l mismo laboratorio o del exterior para inyectarle una vez filtrado.

Aire del interior del laboratorio

Podemos tomar el aire en el interior del laboratorio para inyectarlo en la sala blanca. La ventaja es que estará bastante limpio en partículas y tendrá una temperatura y humedad en unos intervalos razonables que nos eviten instalar costosos sistemas para el control y ajuste de la humedad y temperatura del aire inyectado a las salas.

Un inconveniente puede ser la producción de turbulencias dentro del laboratorio que favorezcan la contaminación cruzada por partículas por lo que se deben estudiar las corrientes de aire producidas por las tomas y evacuación de aire.

Aire del exterior:

- a) Aire de la vía pública

b) Aire de patios interiores

c) Aire del interior de la farmacia

El tomar el aire del exterior tiene una ventaja fundamental que es el crear una presión positiva en el interior del laboratorio respecto al exterior con lo que no entran partículas como pelusas, pelos etc. al interior del laboratorio.

Se debe realizar un estudio preliminar de la calidad del aire. En nuestro caso realizamos un estudio de la calidad del aire de la vía pública, del patio interior del edificio de vecinos y del interior de la farmacia, filtramos un volumen de aire de unos cinco mil metros cúbicos y realizamos un examen macroscópico del filtro para determinar los tipos de contaminantes.

a) El aire de la vía pública en el centro de ciudades grandes es relativamente limpio respecto a partículas de gran tamaño pero tiene un alto porcentaje de partículas carbonosas debido a los combustibles empleados en calefacción y alta concentración de gotículas de grasa debidas principalmente al gasoil del tráfico rodado.

b) El aire de los patios interiores en edificios de las grandes ciudades es limpio respecto a partículas carbonosas de pequeño diámetro y grasas pero contiene alta concentración de partículas muy grandes, fundamentalmente fibras de algodón y acrílicas procedentes de los tendederos de ropa.

c) El aire del interior de la farmacia presenta una contaminación por partículas de pequeño diámetro debido al movimiento del personal pero tiene la ventaja de la baja contaminación en grasas y partículas voluminosas, tiene una temperatura adecuada y se puede retornar desde la sala blanca al resto de la farmacia o laboratorio por lo que

podemos crear una corriente de aire que produzca una limpieza en partículas en esas zonas.

Para proteger los filtros absolutos colocados en las salas blancas de la rápida colmatación por partículas, se recomienda instalar un plenum de prefiltración de cien litros de capacidad equipado con baterías de filtros gravimétricos de poro decreciente en espumas de uretano y lana de vidrio. Estos filtros retienen hasta el 99% de partículas mayores de 10 micras, se limpian fácilmente y son económicos.

Para la absorción e impulsión del aire se instalará un ventilador centrífugo de alta presión, de velocidad variable controlada por un variador de frecuencia con regulación mediante sensores de presión distribuidos en sala y la distribución del aire prefiltrado hasta las salas blancas se realiza primero mediante conductos flexibles de 250mm fabricados en tejido sintético recubiertos en su interior por aluminio y conectando a los filtros absolutos mediante un circuito en PVC sanitario de 200mm hasta los filtros terminales *HEPA (High Efficiency Particles Air Filter) ULPA Eurovent- 14, instalados en el techo, con 99,997% de eficacia en la retención de partículas mayores de 0,33 micras creando un flujo laminar vertical turbulento.

En las diferentes salas se colocan filtros HEPA de 600 metros cúbicos/hora de modo que se consigan al menos 20 renovaciones por hora y en los vestuarios y SAS se colocan filtros HEPA de 300 metros cúbicos/hora.

Para la elección de la potencia de la turbina en capacidad de inyección de volumen de aire se tiene en cuenta el volumen de las salas, la presión positiva diferencial que se necesita entre las salas, estimada en un mínimo de 10-15 Pascales y la renovación de aire necesario para la comodidad de dos operadores que se calcula en unas 20 renovaciones por hora.

Se estima que la resistencia del circuito al paso del aire es nula y se determina la velocidad del aire a la salida de los filtros absolutos mediante un medidor anemómetro estableciéndose como mínimo en una velocidad de 0,50 metros/segundo ya que la exigencia de la Norma es una velocidad mínima de 0,35m/s.

Para el control de presiones diferenciales se instalan medidores de presión Kimo® por columna de agua o medidores analógicos de reloj y para medir la colmatación de los filtros se instalan sensores de presión en prefiltro, con conmutadores de alarma que miden la presión del aire antes del filtro y cuando los valores llegan al intervalo de seguridad prefijados indican la obligación de sustitución del filtro en un breve plazo.



En el techo se instalan los filtros absolutos HEPA ULPA Eurovent-14 de diámetro de poro de 0,33 micras con una superficie de 1m² que rinden un caudal de aire ultrafiltrado de 600 metros cúbicos/hora y son los de relación superficie/coste más eficiente.

La distribución del aire es turbulento y la disposición de los filtros se debe estudiar para dirigir el aire haciendo un barrido de la sala desde la zona superior hacia abajo para procurar la caída de las partículas al suelo y hacia la puerta o conducto de evacuación donde instalamos una rejilla de evacuación regulable por donde es evacuado a la siguiente sala y de esta al vestuario y finalmente al exterior de salas blancas.

La presión positiva entre salas se puede regular desde 10 a 30 Pascales diferenciales por medio de llaves de paso en el circuito de conducción de aire que regula la cantidad de aire que llega a cada sala y regulando la evacuación.

Se debe prever una salida por rejilla graduable situada a nivel de suelo cerca de la puerta, que comunica la sala con el exterior.

Esta salida se utiliza en la desinfección de las salas tras la fumigación o vaporización de desinfectantes y para la salida de los gases de combustión de los quemadores en las máquinas de cerrado de ampollas de vidrio.

El mobiliario de todas las salas debe ser preferentemente de acero inoxidable de cantos redondeados, sin aristas y sin recodos de difícil limpieza.

Para trabajar en preparaciones de Alto Riesgo y Llenado Aséptico se instalarán Campanas de Flujo Laminar vertical u horizontal donde se realizarán todas las operaciones en las que el producto esté expuesto y donde se abrirán las bolsas de tapones estériles, contenedores de viales despirogenados, realización de conexiones para llenado aséptico.

Las Campanas de Flujo Laminar deben proporcionar aire filtrado a una velocidad mínima en un intervalo de 0,36m/seg a 0,54 m/seg en el punto de trabajo concreto en entorno abierto.

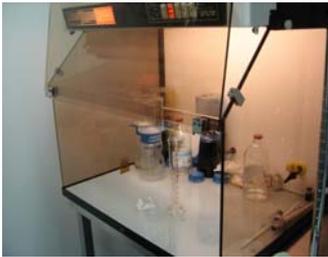
La Campana de Flujo Laminar proporciona un nivel ISO o Clase inmediatamente superior al nivel de la sala en que se encuentra.

Campana de Flujo Laminar



La campana CFL vertical y horizontal proporciona una zona de fabricación de Clase A o ISO-5 que son las requeridas para fabricación aséptica. Proporciona una zona de Clase A con entorno Clase B en estado funcionando.

En su interior se realizan todas las operaciones críticas de fabricación de las fórmulas magistrales estériles que requieren Grado A que se define como la zona específica de operaciones o fabricaciones de alto riesgo como por ejemplo, el enado aséptico, apertura de bandejas de tapones, ampollas, viales abiertos y realización de conexiones asépticas.



Los sistemas de flujo laminar deben proporcionar una velocidad homogénea del aire en un intervalo de 0,36 a 0,54 m/s (valor orientativo) en el punto de trabajo concreto de estas operaciones en entorno abierto.

Exclusas SAS

Salas o dispositivos de doble puerta que comunican las salas blancas con el exterior. Sirven para entrada de materiales, productos y si son suficientemente grandes incluso de personal.

En ellas se produce una primera sanitización. En el caso de introducir envases deben ser rociados con spray desinfectante o frotados con bayeta impregnada en alcohol isopropílico de 70° estéril. Pueden estar provistas de lámparas de vapor de mercurio para emitir radiación ultravioleta desinfectante.

El personal que pretende acceder a las salas penetra en el SAS en pijama de sala con gorro de enfermera y una vez en el interior se viste con el mono integral, verdugo, calzas, mascarilla, gorro de pelo supletorio en caso de mujeres, zuecos de uretano estériles y guantes de latex forrados de nitrilo antialérgicos.

El diseño de esta presala, SAS o vestuario cualificado se debe realizar de manera que los materiales y el personal reciban una ducha de aire limpio mientras se colocan la ropa de sala.

Debemos disponer de un dispensador de solución desinfectante para limpieza de utillaje, envases, superficies y frotado de guantes.

2.- VALIDACIÓN. CONTROLES Y ENSAYOS EN SALAS BLANCAS

Para realizar la validación de una sala blanca de aire controlado debemos realizar medición de la velocidad del aire, integridad de filtros por medio del test DOP, renovaciones y presiones diferenciales y control del número de partículas.

Normalmente los controles de validación anual se realizan por medio de empresas externas especializadas en el control y validación de filtros absolutos, presiones diferenciales y determinación de número de partículas.

Se deben realizar los siguientes controles:

2.1.- Control de los Filtros Absolutos Ambientales

a.- Como sistema de seguridad es recomendable instalar un medidor de la presión del aire antes del filtro con disparador de alarma visual o sonora que se activa cuando la presión llega a una determinada presión de seguridad. Nosotros tenemos el disparo de la alarma a 400 Pascales avisando de la necesidad de sustitución del filtro absoluto. La medida de seguridad máxima la tenemos tabulada a 600 Pascales de presión a la cual podría producirse la rotura del filtro.

b.- Control de la velocidad del aire a la salida del filtro en cinco zonas con límite mínimo de 0,35 m/s.

c.- Control microbiológico por el método de recuento en placa. La placa se mantiene cinco minutos bajo la corriente de aire a 10 cm del filtro. Modernamente se prefiere hacer el control con una placa de

Petri dispuesta en la boca de un aspirador que mide el volumen aspirado. Normalmente se mide la contaminación por metro cúbico.

2.2.- Control de Filtros Absolutos en Campanas de Flujo Laminar

Se debe realizar anualmente o cuando a juicio del técnico responsable se requiera, una validación del filtro y de la velocidad del aire.

a.- Control físico de los filtros: deben cumplir el 99,997% DOP test.

b.- Velocidad del aire: Entre 0,35 - 0,55 m/s.

2.3.- Control de Partículas

Se realizan con contadores electrónicos de partículas por unidad de volumen.

2.4.- Controles Microbiológicos

Se deben realizar controles en cada jornada de fabricación o a tiempos prefijados. El control puede ser por colocación estática de placas Petri de medios de cultivo en distintas zonas de fabricación, a intervalos de fabricaciones o bien realizar periódicamente un control microbiológico con aspiración forzada de un volumen de aire conocido.

También se realizan pruebas de contaminación por impresión de los dedos en guantes sobre todo hacia el final de la fabricación y la utilización de placas de contacto en las distintas superficies.



Para el control de superficies hay placas de medios de cultivo que

funcionan como un hisopo: se aplican sobre las superficies, se tapan y se procede a la incubación y posterior medida de resultados.

2.5.- Límites recomendados para la monitorización microbiológica de las zonas limpias "en funcionamiento" según NCF.

En **Zona Clase A** los resultados deben ser de <1 ufc/m³ de aire como media de dos aspiraciones de un metro cúbico en el mismo punto, menos de 1ufc en placas de sedimentación repartidas en la zona Clase A, campana de flujo laminar (CFL) o Sala ISO-4.8 durante el tiempo que dure la fabricación. Menos de 1ufc en impresión de guantes y <1 ufc en placas de contacto.

En **Zona Clase B** los resultados no deben exceder de 10ufc/m³ en control de aire aspirado, no debe exceder de 5ufc en placas de sedimentación, impresión de guantes y placas de contacto.

En **Zona Clase C** no se recomienda exceder de 100ufc/m³ en aire aspirado, de 50ufc en placas de sedimentación y de 25ufc en placas de contacto.

En **Zona Clase D** la recomendación es de 200ufc/m³ en aire aspirado, de 100ufc en placas de sedimentación y de 50ufc en placas de contacto.

Los valores referenciados se refieren a valores medios.

Las placas de sedimentación deben estar expuestas menos de cuatro horas.

Deben establecerse límites adecuados de alerta y acción para los resultados de la monitorización microbiológica y de partículas. Si se

superan estos límites, los procedimientos de trabajo deben establecer medidas correctoras

3.- PAUTAS PARA LA GESTIÓN DE MATERIAS PRIMAS, EQUIPOS Y UTILLAJE, PERSONAL Y MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO

3.1.- MATERIAS PRIMAS.

3.1.1.- Recepción Control y Almacenamiento.

Las materias primas junto con el agua y el personal son la principal fuente de contaminación microbiana por lo que es importante la adquisición de materias primas con el mínimo de microorganismos (bioburden) para lo que se debe solicitar al proveedor la posibilidad de adquirir materias primas fabricadas en Clase 100 o ISO-5 (Grado C) o al menos con indicación de calidad microbiológica en ufc/gramo.

Las materias primas deberán ser recibidas en una zona de cuarentena. Todas las materias primas deben ser inspeccionadas, identificadas y documentadas. Una vez aceptadas se les asignará un código individual de registro interno. Las materias primas deberán ser dispuestas en envases estancos y mantener dicha estanqueidad en el tiempo, deberán permanecer en cuarentena hasta que les demuestren la entrada en almacén. (RD175, 2001)⁽⁴³⁾

Es una buena práctica resevar envases de materias primas que se van a utilizar en **exclusiva** para la preparación de fórmulas magistrales obligatoriamente estériles. En su caso debemos almacenarlas separadas o identificadas en armarios cerrados para evitar la acumulación de polvo. Una buena práctica para evitar la suciedad es retraer los envases con bolsas de film que se retira antes de entrar en sala controlada o en las operaciones de pesada.

La pesada de la materia prima y excipientes se realizarán en zona controlada, como puede ser bajo campana de flujo laminar y se colocan dentro de recipientes de metal, vidrio o plástico estancos, identificados con etiquetas.

Cuando sea posible se debe esterilizar la materia prima y los excipientes antes de la preparación de la fórmula magistral

3.1.2.- Agua

Es el componente mayoritario en muchas fórmulas magistrales obligatoriamente estériles por lo que debe recibir un tratamiento cuidadoso al ser el vehículo principal junto con el aire de las posibles contaminaciones bacterianas y pirógenos.

Agua Para Inyección (API).- Según la Farmacopea Española 2ª Edición⁽²⁰¹⁾ se define como:

“...el agua destinada a la preparación de medicamentosa de administración parenteral cuyo vehículo es acuoso (agua para inyectables a granel) y para disolver o diluir sustancias o preparaciones de administración parenteral (agua esterilizada para preparaciones inyectables) obtenida por destilación a partir de un agua purificada o potable...”

Otros países admiten la ultrafiltración, ósmosis, electroósmosis, ósmosis inversa y columnas de desionización.

El agua para inyección se emplea en la preparación de soluciones parenterales y como lavado/aclarado final de materiales como envases primarios y utillaje.

Para Formulación Magistral se puede utilizar agua destilada en destilador de ampolla de cuarzo, por agua obtenida por desionización

con el sistema Millipore® MilliDi con filtros finales de 0,22micras, envasada en viales de litro y esterilizadas por vapor de agua a presión a 121°C 20 minutos. El agua que proporciona el equipo Millipore® más sencillo tiene una conductividad menor de un microOhm o una resistividad de al menos 1 mega Ohm que equivale aproximadamente a 0,1 ppm de NaCl, la conductividad puede ser expresada por la escala métrica como conductividad en microOhms, resistencia en megOhms, o contenido iónico como partes por millón (ppm) de NaCl. Existen equipos que proporcionan agua purificada para fines analíticos de varios megaOhms.

El agua para inyección (API), que se mantiene en depósitos de acero 316, se debe mantener a menos de 5°C o a más de 80°C y no es conveniente almacenarla mucho tiempo por los problemas de bioadherencia de microorganismos a las paredes. Si se almacena debe realizarse un control microbiológico periódico y disponer de un sistema de recirculación del agua con paso por una bujía de radiación ultravioleta. Es cómodo envasarla en viales de litro y esterilizar por calor a 133°C 15 minutos con lo que la esterilidad está asegurada durante años.

La FE⁽²⁰¹⁾ establece que:

"...el agua esterilizada para preparaciones inyectables es el agua estéril envasada en recipientes adecuados y que ha sufrido un proceso posterior de esterilización por calor en condiciones tales que aseguren que el producto todavía satisface el ensayo de endotoxinas bacterianas". El agua esterilizada para inyectables está exenta de sustancias añadidas."

Agua altamente purificada.- Según la RFE 2ª edición⁽²⁰¹⁾ es:

“... el agua que se destina a la preparación de medicamentos cuando se necesita agua de alta calidad biológica excepto cuando se requiere Agua para Preparaciones Inyectables...”

Se obtiene a partir de agua potable por métodos como: ósmosis inversa de doble paso u otras técnicas adecuadas como ultra filtración y desionización.



Se debe monitorizar la calidad de l agua obtenida respecto a la carga bacteriológica. Se deben poner límites de intervención cuando se lleguen a valores de 10 ufc/100ml determinado por filtración por membrana de al menos 200ml de agua purificada.

Agua purificada.- Según RFE-2ª Edición⁽²⁰¹⁾:

“Es el agua que se destina a la preparación de medicamentos que no deben ser necesariamente estériles y exentos de pirógenos, salvo excepciones”.

Se prepara por destilación, por inte rcambio iónico o cualquier otro procedimiento a partir de agua potable.

Durante la producción y conservac ión se tomarán las medidas adecuadas para monitorizar y control ar el número de microorganismos viables totales con cantidad de 100 ufc/ml por filtración por membrana con un tamaño de muestra relacionada con el resultado esperado.

La conductividad no será superior a 4,3 micro Siemens.cm⁻¹ y una cantidad de Carbono Orgánico Total (TOC) de 0,5mg/litro máximo. Se debe almacenar en condiciones que eviten el crecimiento bacteriano y la contaminación. Debe realizarse un control microbiológico periódico si se almacena.

3.1.3.- Principios activos y excipientes hidrosolubles.

Se recomienda que los que usen para preparar fórmulas magistrales estériles sean de uso exclusivo y sean rotulados los envases con esa leyenda.

3.1.4.- Vehículos no acuosos miscibles con el agua:

Generalmente son usados en asociación al disolvente principal como cosolventes. Entre ellos podemos citar:

Alcoholes:

Alcohol bencílico

Alcohol etílico 95% v/v

Amidas:

N,N dimetilacetamida

Esteres de glicoles

Glicérido poliglicosado (Labrafil®)

Glicérido saturado poliglicosado (Labrasol®)

Eteres:

2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol (Solketal®)

Eter monoetílico de dietilen glicol (Transcutol®)

Etoxi-etanol

Glicerol formal (Sericosol®)

Glicofurol (Tetraglicol®)

Polietilenglicol (PEG 300, PEG 400)

Polioles:

2,3-butanodiol

Glicerol

Propilenglicol

Otros:

Dimetilsulfóxido

Los principios activos y excipientes, una vez pesados, deben introducirse en sala blanca en contenedores de acero o plástico previamente esterilizados.

En el intercambiador SAS o vestuario calificado se deberá limpiar y sanitizar toda la superficie externa del contenedor o envase con solución desinfectante de alcohol etílico de 70°, isopropílico de 70° o con la mezcla de alcohol isopropílico y amonio cuaternario.

3.1.5.- Principios activos y excipientes liposolubles.

Aceites de sésamo, algodón, oliva, cacahuete, aceites polioxietilenados y triglicéridos de cadena media (TC M) se utilizan frecuentemente como vehículos de principios activos liposolubles.

Se deben esterilizar en estufa de calor seco a 160°C durante cuatro horas de preferencia en viales de vidrio Tipo I tapando la boca del frasco con papel aluminio para permitir la dilatación.

Una buena práctica para una eficiente preparación de fórmulas magistrales estériles es tener los excipientes, materias primas e intermedios de preparación esterilizados y debidamente etiquetados.

3.1.6.- Sustancias añadidas.

Numerosas preparaciones inyectables necesitan de ciertas sustancias para lograr la isotonicidad, estabilizar el pH, aumentar la solubilidad, prolongar el tiempo de conservación del principio activo, modificar la tensión superficial o asegurar la acción bacteriostática.

Los compuestos utilizados deben ser:

- Inocuos en las cantidades administradas.
- No deben interferir con la eficacia terapéutica.
- No deben causar toxicidad o irritación local a la concentración usada.
- No deben interferir en las pruebas y ensayos prescritos.

3.1.7.- Conservantes.

En las preparaciones inyectables de dosis múltiple (viales) debe adicionarse una sustancia o mezcla de sustancias adecuadas, para evitar el desarrollo de microorganismos o para destruirlos. Los límites máximos, a menos que se indique otra cosa son:

Sustancias que contienen mercurio	0,01 %
Tensoactivos Catiónicos	0,01 %
Clorobutanol y fenol	0,5 %
Cresol	0,3 %
Clorocresol	0,1 %
Alcohol bencílico	1,0 %
Acido benzoico	0,2 %

Benzoato de sodio (como ácido benzoico)	0,2 %
Sulfito sódico o potásico	0,1 %
Bisulfito sódico o potásico	0,1 %
Metabisulfito de sodio o de potasio	0,1 %

No se deben omitir los procesos de esterilización aún cuando se utilicen compuestos del tipo mencionado salvo si en la monografía respectiva así se especifica.

No deben adicionarse conservantes antimicrobianos a las preparaciones inyectables destinados para ser administrados por vía intra cardíaca o intraocular, ni en todos aquellos productos para infusión intravenosa o para aquellos que puedan tener acceso a líquido cerebro espinal; e n tales casos los inyectables deben envasarse en recipientes de dosis única.

3.1.8.- Antioxidantes: Por el modo de actuación se clasifican en:

Antioxidantes primarios cuyo mecanismo de acción es ceder electrones como los antioxidantes fenólicos al 0,05%, los tocoferoles que se utilizan a concentración de 0,075%; las vitaminas, Butil Hidroxi Anisol (BHA) a concentración máxima del 0,02%, Butil Hidroxi Tolueno (BHT) al 0,01%), los galatos a concentración máxima de 0,01%

Antioxidantes secundarios actúan reduciendo la velocidad de iniciación de la oxidación por autooxidación: El EDTA que actúa por quelación de iones metálicos se utiliza a concentración entre 0,01 al 0,05%; las sulfamidas, Vit C, ácido fosfórico, ácido cítrico y sus sales; las lecitinas a concentración del 0,5-2% el Palmitato de ascorbilo al 0,01-0,02% los sulfitos inorgánicos (Concentración max.: 0,2%):

metabisulfito Na el Monotioglicerol (Concentración recomendada: 0,1-1,0%) la Cisteína (Concentración recomendada: 0,1-0,5%) etc.

3.1.9.- Viscosizantes: Celulosas, alcoholes polivinílicos, polioxietilen-glicoles.

3.1.10.- Tensioactivos: Polisorbato 80 y polisorbato 20, Spañ 80, dioctilsulfosuccinato Na, Pluronic F-68, sales biliares.

3.1.11.- Anestésicos locales: alcohol bencílico, lidocaína, clorhidrato procaína con la precaución de no sobrepasar concentraciones mayores del 2%.

3.1.12.- Vasoconstrictores: epinefrina (adrenalina)

3.1.13.- Crioprotectores: Polioles: glucosa, lactosa, manosa, trehalosa

3.1.14.- Proteínas y aminoácidos: prolina, glicina, albúmina

3.1.15.- Electrolitos: NaCl, KCl, CaCl₂

3.1.16.- Disolventes no acuosos: glicerol, DMSO

3.1.17.- Agentes solubilizantes

3.1.18.- Disolventes no acuosos miscibles con agua: etanol, propilenglicol, polioxietilenglicol

3.1.19.- Reguladores del pH y agentes isotonzantes

3.1.20.- Soluciones diluidas de ácidos o bases inorgánicas: NaOH, HCl

3.1.21.- Soluciones reguladoras: fosfatos a concentración entre 0,8 y 2,0%, citratos entre el 1 y el 5%), acetatos entre el 1 al 2%, aminoácidos como en la ampicilina

3.1.22.- Agentes isotonzantes: NaCl, glucosa, sulfato sódico (1,6 %p/v)

3.2.- EQUIPOS Y UTILLAJE

En este apartado estudiamos los procesos que debe sufrir todo material que esté en contacto con el producto.

3.2.1.- Mantenimiento y Limpieza

Su tratamiento empezará por un lavado, utilizando detergente de amonio cuaternario si es preciso, seguido de tantos aclarados como sean necesarios pero siempre acabando con dos últimos aclarados con agua para inyección (API), después de lo cual se procederá a su esterilización y en caso de material de acero o vidrio al despirogenado por calor a 250°C durante veinte minutos o a 200°C durante cuatro horas.

Los equipos que se utilizan en formulación magistral de medicamentos obligatoriamente estériles son sencillos como agitadores, bombas peristálticas, bombas de vacío, centrífugas, balanzas que aunque en casi ningún caso están en contacto directo con las materias primas o producto terminado necesitan una buena limpieza con agua jabonosa con amonio cuaternario cada cierto tiempo y pasarles un paño que no libere partículas embebido en desinfectante generalmente alcoholes, agua oxigenada o productores de cloro frecuentemente a ser posible en cada fabricación o en caso de salpicaduras.

Hay que tener la precaución de no utilizar compuestos de amonio cuaternario en superficies de metacrilato ya que produce craquelado del material.

El equipo empleado en áreas limpias y sobre todo las piezas que van a entrar en contacto con el producto, principalmente con los productos que no son esterilizados en su envase final, deben ser fácilmente desarmables (jeringas, agujas, etc.) para que puedan esterilizarse.

Los reactores se deben limpiar con agua a 90°C a presión o vapor de agua sobrecalentado a 120°C. Se deben realizar aclarados con API hasta asegurar que las aguas de lavado no contienen restos del producto.

El utillaje es también limitado a material de vidrio como probetas, vasos de precipitados, pipetas, matraces Erlenmeyer, matraces Kitasato etc. Se deben utilizar de preferencia pipetas automáticas con boquillas plásticas desechables que se sirven esterilizadas por los proveedores.

Los tubos de silicona, materiales plásticos, ropa de trabajo, gamuzas de limpieza etc se lavan con agua destilada con solución jabonosa de Cloruro de Benzalconio al 0,5%, se aclaran con agua bidestilada y finalmente con API y se esterilizan en bolsas cerradas para autoclave a 121°C durante 20 minutos o en programa de 133°C durante 20 minutos con secado final.

Material de vidrio que resisten altas temperaturas se esterilizan en horno de calor seco a 250°C veinte minutos o a 200°C durante cuatro horas envueltos en papel de estaño para tapar las bocas y en recipientes de acero con tapa.

3.3.- PERSONAL

3.3.1.- Higiene de personal

La persona es el principal foco de contaminación dentro de una sala blanca por lo que la vestimenta debe aislarla para evitar contaminar el producto durante el proceso de elaboración.

El personal que trabaja en zonas limpias debe responder a altas exigencias de higiene personal y de limpieza. Debe estar absolutamente prohibida la entrada en Sala en caso de padecer enfermedad que pueda contaminar los preparados, la entrada con ropa distinta a la especial de Sala y la higiene de personal, el cambio de ropa, la entrada en salas controladas, limpieza de maquinaria, utillaje y salas estará descrito en procedimientos normalizados de trabajo (PNT)

Antes de entrar en Salas el personal femenino se recogerá el pelo con una banda elástica y colocará un gorro de poliamida, se lavará la cara, manos y antebrazos con jabón desinfectante utilizando para su secado toallas de un solo uso o dejando secar al aire después de frotarse con solución desinfectante.

Además de la prohibición del uso de maquillajes se quitarán joyas, colgantes, relojes etc pues pueden comprometer la seguridad del operador si se enganchan en cualquier parte móvil de máquinas y además pueden provocar roturas de gorros, guantes etc.

Está prohibido fumar, introducir alimentos de cualquier especie u otros objetos que no tengan utilidad directa para el trabajo que se realiza en el área estéril, además no se deben introducir objetos de cartón, madera, lápices, borradores y cualquier material que desprenda partículas.

3.3.2.- Vestuario General

El vestuario es fundamental cuando se trabaja en Salas Blancas. El vestuario debe:

- Proteger a los productos y el medio ambiente de las salas de las partículas que desprende el operador.
- Proteger al operador de sustancias peligrosas tanto químicas como biológicas.
- Impedir la producción de descargas electrostáticas.
- No desprender partículas de tejido.
- Proteger del frío y del calor pero tener una buena evacuación de vapor sin desprender partículas.
- Tener resistencia a la abrasión y a los sucesivos lavados y autoclavados esterilizantes.

La ropa de sala que se utiliza es:

Pijama de sala.- Constituido por dos piezas de algodón de poliamida/poliéster 50/50 que se coloca directamente encima de la ropa interior. Deben ser frescas y transpirables a la humedad.

Calcetines de sala blancos del mismo material que el pijama.

Bata dos piezas.- Constituida por dos piezas chaqueta-pantalón exclusivas para salas blancas de algodón-poliamida que se utiliza encima del pijama de sala y se emplea para productos no obligatoriamente estériles y para preparaciones de bajo riesgo. Adicionalmente se utilizan batas estériles desechables que cubren la bata de dos piezas.

Calzado.-Se utilizan zuecos de uretano resistentes a la temperatura de esterilización por calor húmedo . (121°C, 20 minutos). Para

fabricaciones de riesgo alto y riesgo medio se recubren los zuecos con polainas o calzas hasta la rodilla de poliamida-poliéster.

Mono integral.-Constituido por tres piezas: Verdugo, mono y calzas de material que no libera partículas Tyvek® Dupont que protegen al ambiente y al producto de partículas emitidas por el operador. Confeccionado a partir de poliamida y poliéster al 100% no desprende partículas y se puede esterilizar a 133°C durante 20 minutos con programa de secado. También hay monos desechables del mismo material.

Obligatorio en fabricaciones calificadas de alto riesgo o medio riesgo. Recomendado en todas las fabricaciones en sala blanca.

Manguitos.-Cuando el operador realiza operaciones de bajo riesgo en CFL con bata desechable o casaca-pantalón se debe colocar manguitos hasta el codo de poliamida estériles que no liberan partículas sujetos por guantes largos sin talco.

Guantes.- Se deben utilizar guantes estériles sin talco ni otros polvos. Deben ser largos para que ajusten por encima de los puños de mono integral. Pueden ser de latex aunque debido a las reacciones de sensibilización cada vez se utilizan con más frecuencia los guantes de nitrilo.



Mascarillas.- Se utilizan de papel para preparaciones de Bajo Riesgo o de Tyvek® DuPont para fabricación de Alto Riesgo.

3.3.3.- Adecuación del vestuario a tipo de Sala

Según la sala donde se encuentre el operador y el riesgo de la preparación debe estar con la siguiente vestimenta:

SALA CLASE B o ISO-5

Con esterilización terminal por calor: Medio Riesgo

- Las mujeres tendrán el cabello recogido con diadema elástica y totalmente cubierto por doble gorro. Los hombres con pelo corto pueden llevar un solo gorro desechable.
- Mascarilla facial abrochada por debajo del primer gorro.
- Guantes largos sin talco u otros lubricantes abrazando por el exterior los elásticos de las mangas de la bata, los manguitos o el mono.
- Calzas desechables recubriendo los zuecos de sala estériles.
- Buzo integral o bata especial de dos piezas de sala. En este último caso es recomendable utilizar encima una bata estéril desechable.
- En casos de trabajo íntegro en campana de flujo laminar (CFL) se utilizarán los manguitos estériles de un solo uso.

Sin esterilización terminal por calor: Alto riesgo

- Cabello recogido por elástico y cubierto con dos gorros desechables tanto para hombres como mujeres.
- Mascarilla abrochada debajo de los gorros y cubre barba si procede.
- Ropa interior "pijama de sala" y calcetines de sala.
- Buzo integral con verdugo y polainas.
- Verdugo bien remetido en el cuello del traje, cremalleras ancladas a final de recorrido.
- Polainas bien abrochadas.



- Guantes estériles largos sin polvos de talco, colocados por encima de los elásticos de las mangas y asegurados con cinta adhesiva en caso de necesidad.
- Gafas de policarbonato o sobre gafas si procede.

SALA CLASE C o ISO-7

- Cabello bien recogido con elásticos cubierto con gorro de poliamida. En caso de mujeres es conveniente la colocación de un segundo gorro después de colocar la mascarilla.
- Mascarilla y cubre barba si procede.
- Bata dos piezas, exclusiva de sala con puños elásticos.
- Calzas desechables cubriendo los zuecos de sala.
- Pijama y calcetines de sala que no liberen partículas.
- Manguitos estériles para trabajo en CFL.

3.4.- MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO

3.4.1.- Envases

El material de envase se ha de considerar una parte integrante del producto ya que está ligado a la estabilidad, actividad, toxicidad, y seguridad del mismo. Por lo tanto, una vez definidas las características de dicho material, es imprescindible un riguroso control de las mismas.

El material de envasado se puede dividir en primario: que está en contacto con el producto y, secundario: no está en contacto con el producto. El material secundario es también muy importante como ayuda al transporte, identificación y utilización por parte del personal sanitario.

El almacenaje de los envases y tapones deberá realizarse en una zona determinada con unos niveles de temperatura y humedad adecuados.

Es importante tener establecido un período máximo de tiempo de almacenaje dependiendo de la degradación de plásticos, tapones elastómeros etc.

Los envases de vidrio como ampollas, viales, botellas y otros, son químicamente más estables que los de plástico, por lo que su almacenaje podrá realizarse a mayor temperatura y humedad y durante un tiempo más largo.

Es conveniente que el proveedor retractile los envases inmediatamente después de su fabricación para disminuir la carga bacteriológica y de partículas. Las cajas y el retráctil deben ser de material plástico ya que el cartón libera muchas partículas.

En caso de utilizar envases plásticos para productos estériles solo debemos usar de preferencia los previamente esterilizados en fábrica, servidos en blister con indicativo de esterilización con óxido de etileno si no resisten el calor o que sean de polipropileno resistentes al calor húmedo y por tanto fácilmente esterilizables en autoclave con vapor húmedo sobrepresionado.

Características que deben cumplir los envases:

- a) Ser adecuado a su uso clínico esperado.
- b) Proteger al producto y no ceder sustancias al interior.
- c) Mantener al producto estéril y apirógeno hasta su utilización.
- d) Permitir la inspección óptica de su contenido.
- e) Facilitar el transporte y almacenaje.
- f) Facilitar la fabricación.

Envases de Vidrio:

Vidrio I –Vidrio de la mejor calidad. Para productos alcalinos y uso parenteral. Es de elevado punto de fusión y su componente más

abundante después del Dióxido de Silicio es el anhídrido bórico que se utiliza como componente estructural, quedando intercalado en la red mediante uniones covalentes. A este vidrio también se le llama vidrio de borosilicato o vidrio neutro

Vidrio II – Para productos de pH inferior a 7. El vidrio tipo II, contiene bastante Oxido de Sodio y de Calcio es un vidrio mucho menos resistente fisicoquímicamente pero más barato y fácil de fabricar

Vidrio III – Sólo para polvos. Al vidrio tipo II también suelen llamarlo vidrio tipo III tratado.

Para polvos, soluciones, y suspensiones oleosas se puede usar el vidrio tipo III, para el resto deberá escogerse necesariamente entre el I y el II.

Envases poliméricos:

Se utilizan para colirios principalmente.

Los materiales más empleados son el polietileno de baja densidad (PELD) para el envase y el polietileno de alta densidad (PEHD) para los tapones a rosca.

Otros materiales:

Pomadas estériles se envasan en tubos de aluminio o de estaño con tapones de polietileno de alta densidad.

3.4.2.- Tapones elastoméricos

El tapón, cuyos componentes primarios parten de los elastómeros principales (caucho hermético, clorobutilo y bromobutilo), ha de garantizar un cerrado hermético, ser fácil de atravesar con la aguja,

ser resistente a las temperaturas de esterilización con la condición de no ceder restos de goma, componentes solubles, volátiles o pirógenos.

Los fabricantes los sirven, bajo petición, con certificación de fabricación en sala Clase 100.

Es buena práctica abrir las bolsas de tapones en CFL y repartir estos tapones en bolsas estériles más pequeñas por ejemplo de 100 tapones.

Una vez abiertas estas bolsas más pequeñas no se deben emplear de nuevo.

Se deben cerrar con soldadura y esterilizar por calor en autoclave o impregnar con TritonX® en bombo giratorio y enjuagar con API.

3.4.3.- Lavado esterilizado y despirogenado

La limpieza previa de envases, tapones y utensilios que entren en contacto con el preparado debe considerarse como una cuestión crítica, siendo un aspecto muy importante la biolimpieza.

Todo el material deberá ser lavado y secado. El agua utilizada deberá ser como mínimo agua purificada y agua para inyectables (API) en el último enjuague. Es muy útil la limpieza por baño de ultrasonidos en tubos o piezas metálicas que contactan con el producto.

Los **tapones de caucho** de viales que se sirvan "a granel" sin certificación de fabricación en Clase 100, se lavan con solución acuosa de Cloruro de Benzalconio al 0,5%, aclaramos con agua destilada con un 0,5% de EDTA disódico, aclaramos dos veces con API hasta que rebose el recipiente.

A continuación se envasan en bolsas para autoclave Pergut® y los esterilizamos por calor húmedo en programa de 121°C 20 minutos con secado.

Si los tapones tienen partículas pegadas los agitamos en una solución de Pirofosfato Sódico al 0,5%. Luego se lavan de la misma manera y se autoclavan en bolsas de papel-plástico Pergut®.

Una vez esterilizados podemos almacenar las bolsas de tapones estériles en recipientes herméticos de acero o tipo Tupperware®.

En determinadas fabricaciones es conveniente añadir al agua de aclarado EDTA disódico, aclarar finalmente con API adicionada de Triton® X y autoclavar a 121°C 20 minutos.

Para **viales de vidrio** la limpieza se comienza por un baño con agua caliente a 60°C-90°C, filtrada, de calidad agua purificada y empleo de detergente y/o desinfectante de amonio cuaternario, aclarar con agua purificada y el último aclarado se realiza con calidad agua para inyectable API.

La recogida y transporte de los envases lavados se realiza en el mismo recipiente de vidrio Pyrex o de acero con tapa que llevamos al horno de calor seco donde se someten a 250°C durante veinte minutos o a 200°C durante dos horas en un ciclo de cuatro horas de duración entre calentamiento, despirogenación y enfriamiento.

El material deberá sacarse de la estufa en el contenedor de vidrio o acero inoxidable a una temperatura lo más próxima posible a la temperatura ambiente. A continuación pasamos los envases en el contenedor a la CFL. (Campana de Flujo Laminar).

El método de esterilización por calor seco es el de elección, siempre que sea posible, pues la superficie del material de vidrio al ser la que

está en mayor contacto con el producto, puede ser origen de contaminación pirogénica, siendo el calor se co un buen método de destrucción de pirógenos.

El material de vidrio lavado, esterilizado y despirogenado conviene utilizarlo inmediatamente. En caso de ser necesario un breve almacenaje este deberá realizarse en recipientes (bandejas, cajetines) tapados y en Sala Blanca Clase B o ISO-6.

Para material o componentes de plástico como los envases de colirios, ampollitas plásticas etc debido a las características físico-químicas del material se utilizarán envases fabricados en sala estéril Clase 100 en fábrica y servidos en retráctiles o envasados uno a uno en sobres esterilizados por óxido de etileno, vapor o radiaciones ionizantes o radiación gamma de Cobalto 60.

Podremos esterilizar en autoclave por vapor sobrecalentado materiales de propileno, silicona o polietileno de alta densidad pero no otro tipo de plásticos que se deforman con el calor.

Para la esterilización no se puede emplear exclusivamente los rayos ultravioleta por su bajo poder de penetración aunque sirven como medida de protección de la contaminación superficial en tanto en cuanto se utilizan.

Al igual que en la esterilización por calor seco de material de vidrio, se deberá establecer el tiempo máximo de almacenaje del material esterilizado hasta su utilización. Este tiempo deberá ser lo más breve posible, para evitar la contaminación.

En caso de que los envases estén retractilados de uno en uno el tiempo de almacenaje se amplía entre seis meses y un año o según indicación del fabricante.

3.4.4.- Validaciones

Periódicamente hay que hacer una validación de:

- Validación microbiológica del agua.
- Control microbiológico del aire en salas.
- Control microbiológico de los equipos y el utillaje.

Debe fijarse un límite de contaminación microbiana, y si se supera, hay que hacer una investigación de las causas que pueden ser muy variadas: falta de eficacia de los gases de esterilización de locales, contaminación por el operador, vestimenta, principios activos, agua, excipientes contaminados, modus operandi incorrecto etc.

Deberá validarse cualquier modificación que realicemos tanto en los procesos como en las instalaciones, el equipo y utillaje.

4.- NORMAS EN FABRICACIÓN ESTÉRIL

4.1.- DETERMINACIÓN DE RIESGOS

La preparación estéril tiene, de forma muy general, las características de cualquier fórmula magistral con las siguientes diferencias:

- 1). Excepcional limpieza de zona de trabajo para conseguir bajo nivel de microorganismos y de partículas.
- 2). Utilización de equipo y utillaje escrupulosamente limpio, sanitizado y/o esterilizado y a poder ser despirogenado.
- 3). Utilización de materias primas con contaminación microbiológica conocida, fabricada en clase 100 o estériles.
 - o Durante la preparación de la formulación hay que evitar:

- El riesgo de contaminación cruzada de principios activos y excipientes.
- El riesgo de contaminación por partículas de polvo.
- El riesgo de contaminación microbiana.
- El riesgo de contaminación por pirógenos.

Para la determinación del tipo de riesgo debemos tener en cuenta que el riesgo depende de:

- Materias primas y excipientes:
 - ✓ Favorecen o no el crecimiento bacteriano
 - ✓ Posibilidad de adquisición de materias primas estériles
 - ✓ Posibilidad de ser esterilizadas previamente
- Vía de administración
 - ✓ Irrigación o aplicación superficial
 - ✓ Inyectable intramuscular
 - ✓ Inyectable intravenoso
 - ✓ Inyectable intratecal
 - ✓ Inyectable intracameral oftálmico
- Formulación:
 - ✓ Posibilidad de añadir conservantes o no.
 - ✓ Posibilidad de esterilización de los intermedios por filtración o esterilización terminal del producto acabado por calor o radiaciones.
 - ✓ Tiempo requerido para la fabricación

4.1.1.- Bajo riesgo.

Podemos determinar que las Fórmulas Magistrales (FM) que se preparan partiendo de materias primas estériles y todo el proceso se

realiza en ambiente Sala ISO-5 equivalente a Clase A en reposo dentro de Campana de Flujo Laminar (CFL) equivalente a Clase A o ISO-5 funcionando y además con esterilización intermedia por filtración y esterilización terminal por calor o radiación van a ser preparaciones de Bajo Riesgo.

Fórmulas magistrales que implican exclusivamente manipular sustancias dentro de envases estériles donde el producto no está nunca en contacto con el exterior, como puede ser la mezcla de soluciones estériles directamente en sus envases realizando el transvase con jeringas estériles o acoplamientos automáticos estériles, son manipulaciones de Bajo Riesgo.

En cualquier caso para que una preparación sea calificada como bajo Riesgo deben ser preparadas en CFL Clase A funcionando y en entorno Clase B o Clase ISO-6 funcionando.

4.1.2.- Riesgo medio

Los procesos de fabricación calificados como de riesgo medio implican manipulaciones complejas que no se an la simple transferencia de un volumen determinado entre envases y que se realizan siempre en CFL.

Procesos de fabricación que requieran varias horas son de riesgo medio.

Las fórmulas estériles preparadas en envases multidosis que no contienen agentes bacteriostáticos de amplio espectro y además se administraran en varios días siempre y cuando la vía de administración NO sea inyectable.

La fabricación de la fórmula NO inyectable se realiza en entorno de Clase B en reposo o Clase C funcionando o ISO-6.

Los productos líquidos con esterilización terminal por calor se consideran como de riesgo medio. La esterilización se realiza en el envase final, con vapores sobresaturados como sistema de eliminación de la carga bacteriológica residual del llenado y sellado de las ampollas o viales, el cual se realiza bajo condiciones óptimas de calidad microbiológica del aire.

Si además se realiza una filtración esterilizante preliminar en el envasado se puede considerar que la fabricación es de Bajo Riesgo o Riesgo Medio dependiendo de los demás factores.

4.1.3.- Alto riesgo.

Productos de administración parenteral SIN esterilización terminal por calor pero CON filtración esterilizante.

La preparación y envasado de productos parenterales sin esterilización terminal probablemente representa el proceso con mayores exigencias de instalaciones y control dentro de la preparación de fórmulas magistrales estériles.

Dentro de este grupo, podemos considerar como puntos esenciales:

- Las características ambientales especiales de la preparación y la calidad de las materias primas y excipientes.
- La filtración, o mejor, la doble filtración esterilizante como principal sistema que garantiza la ausencia de microorganismos en el producto final.
- La esterilización y despirogenación previa de los materiales que intervienen en el envasado.
- La zona de envasado (llenado aséptico) y su control.
- La validación en cada fabricación del total del sistema es fundamental en cuanto a comprobar la esterilidad del proceso

tanto en el producto final como en el control microbiológico de superficies, personal e intermedios de fabricación.

- o Las especificaciones de las materias primas deben contemplar unos límites de aceptación de carga microbiana.
- o La preparación y el envasado se realizará exclusivamente en Sala Clase A con entorno Clase B y el tratamiento de envases y tapones sigue el mismo tratamiento ya explicado anteriormente.

4.1.4.- Muy Alto Riesgo

Son fabricaciones en las que los componentes no pueden sufrir esterilización terminal por calor ni esterilización por filtración.

Suelen ser compuestos proteicos de alto P M que no se pueden esterilizar por filtración y tampoco admiten esterilización por calor.

4.2.- DETERMINACIÓN RIESGOS SEGÚN NORMATIVA DE LA USP<797>

A partir del 1 de Enero de 2004 la United States Pharmacopeia (USP) considera de obligado cumplimiento el Capítulo <797> referido a la fabricación en la oficina de farmacia o servicio de farmacia hospitalaria de productos obligatoriamente estériles.

Igualmente podemos decir que es un compendio generalista de lo que se debe hacer, pero tampoco dice el "cómo hacerlo", aunque introduce aspectos muy interesantes a tener en cuenta en la fabricación de medicamentos estériles como la clasificación de los **riesgos de contaminación** y por tanto las precauciones a tomar según la fabricación, la naturaleza de los productos y la técnica de fabricación⁽¹⁸⁶⁾.

4.2.1.- Niveles de Riesgo de Contaminación. Determinación práctica.- El nivel de riesgo se asigna de acuerdo con la probabilidad

de contaminación de la fórmula magistral al estéril mediante contaminación microbiana (organismos microbianos, esporas y endotoxinas) y por contaminación química y/o física.

El origen de la contaminación puede ser debida al personal elaborador u objetos, carga bacteriológica de materias primas, condiciones de trabajo o almacenamiento inapropiadas, utilización de técnicas que requieran mucho tiempo para la producción de la forma farmacéutica final y uso de envases no estériles.

Estos niveles de riesgo son orientativos. No son obligatorios ni exhaustivos. El titular de la licencia de formulación (Compounding Pharmacists) determinará las condiciones de elaboración.

Deja a criterio del formulista el uso de los envases necesarios para que en el transporte y almacén las sustancias no sufran degradación ni alteraciones de esterilidad, teniendo esto en cuenta para valorar su consumo preferente o caducidad

4.2.2.- Bajo riesgo.- Se considera preparación de bajo riesgo cuando se den todas las condiciones siguientes:

- a) Manipulación aséptica en ISO clase 5 o calidad de aire e mejor, utilizando solo ingredientes estériles y productos, utillaje y maquinas estériles.
- b) La fórmula implica solamente manipulaciones de medición, mezclado y transferencia entre sistemas cerrados o sellados
- c) Las manipulaciones solo implican abrir ampollas, poner adaptadores, llenar jeringas estériles, transferir líquidos estériles a un recipiente estéril o en otra fórmula estéril siempre en ISO Clase 5.

4.2.3.- Riesgo medio.- Se considera preparación de riesgo medio cuando se dé UNA de las condiciones siguientes:

- a) Múltiples dosis de distintos preparados estériles se utilizan para preparar una fórmula que va a ser utilizada en varios pacientes o en el mismo paciente pero varias veces distintas.
- b) Para la preparación se requieren condiciones asépticas complejas distintas de las típicas mediciones simples.
- c) Se requieren tiempos de manipulación prolongados. Por ejemplo sustancias que tardan mucho tiempo en disolverse o mezclarse.
- d) El preparado no contiene agentes bacteriostáticos y se va a administrar durante varios días. (Por ejemplo una bolsa de infusión intravenosa)

4.2.4.- Alto riesgo.- Si se cumple una de las siguientes condiciones o el preparado está contaminado o con un alto riesgo de estar contaminado.

- a) Ingredientes no estériles o utilización de recipientes no estériles utilizados antes de la esterilización final.
- b) Calidad de aire inferior a Clase ISO 5. Si las materias primas se han abierto en ausencia de atmósfera clasificada y no contienen agentes antimicrobianos o están almacenados en local de atmósfera no controlada.
- c) Preparaciones no estériles que están expuestas durante 6 o más horas antes de ser esterilizadas.
- d) Se asume y NO se verifica, mediante examen de la etiqueta o documentación del proveedor o mediante determinación directa que las materias primas cumplen criterios de esterilidad. (Asumir sin evidencia que el producto cumple especificaciones)

5.- PREPARACIÓN DE FM ESTÉRILES

5.1.- GENERALIDADES

La preparación aséptica de medicamentos en formulación magistral

requiere unos profundos conocimientos de las características físicas, químicas y biológicas de las materias primas y del producto final y un entrenamiento muy específico del operador.

La responsabilidad del farmacéutico es proporcionar a la fórmula magistral la actividad deseada cuidando los aspectos físico-químicos que pueden afectar a la preparación, la esterilidad, ausencia de pirógenos, ausencia de partículas, limpieza externa, hermeticidad del envase una vez precintado, correcta identificación, etiquetado y acondicionado para su dispensación.

Antes de empezar a trabajar en una zona de producción aséptica debemos asegurarnos que se cumplen los requisitos y especificaciones en las salas de trabajo referidas a sobrepresión, temperatura, humedad, nivel de partículas y nivel microbiológico y que la sala se encuentre sanitizada convenientemente después de la anterior fabricación.

Se deben poner en funcionamiento los sistemas de tratamiento del aire al menos 20 minutos antes de comenzar la fabricación para que la circulación de aire limpio produzca una eliminación de partículas y restos de desinfectantes.

5.2.- PLAN DE FABRICACIÓN

El farmacéutico deberá fijar un plan de preparación adaptado a sus peculiares características.

Los diferentes procesos a realizar deberán estar debidamente descritos y validados en el Boletín de Fabricación para cada formulación.

La conveniencia de adoptar un plan de fabricación por escrito en el que todos los pasos estén previamente descritos, validados y

adaptados por la práctica diaria hace que la preparación se realice en menos tiempo, aspecto importante para la calidad en la fabricación de estériles, se minimizan los riesgos de equivocaciones y evitamos situaciones delicadas, como por ejemplo, necesitar algo que esté fuera de la sala estéril una vez comenzada la preparación.

5.3.- NORMAS PARA EL PERSONAL EN SALA BLANCA

5.3.1.- Entrada en SAS o SALA C:

- Las mujeres deben recogerse el pelo en una coleta o con una cinta elástica ancha y colocarse un gorro cubriendo bien el pelo. No deben estar maquilladas y no llevarán joyas.
- Antes de entrar se deben lavar las manos y antebrazos con jabón germicida. Dejar secar al aire. Quitarse todas las joyas, relojes, colgantes.
- En vestuario general se pondrán en pijama y calcetines de sala.
- Entrar en SAS o Sala C dejando en el exterior los zuecos o zapatos de laboratorio general. En esta sala se colocarán gorro y guantes estériles largos sin polvos. Se deberá introducir previamente en la Sala C o SAS todo el material, equipo, contenedores de materias primas y tener cuidado de cerrar la puerta suavemente procurando que los movimientos que se efectúen sean lentos, con el objeto de evitar turbulencias y, por tanto, reducir la producción de partículas.
- Meter todo el equipo y material estéril que va a ser utilizado, al área de fabricación y llenado. Recordar que no se debe volver a salir. Si por algún motivo urgente como ir al baño (que se debe prever de antemano) alguna persona tiene que salir del área estéril, deberá quitarse el uniforme y dejarlo en el área limpia del SAS o sala de entrada. Lo más correcto, para entrar nuevamente al área estéril es utilizar otro uniforme estéril.

- Antes de entrar a Sala B hacer una desinfección de guantes con alcohol de 70°, alcohol de 70° con cloruro de benzalconio al 0,1% o con spray desinfectante validado.

5.3.2.- Normas durante el Trabajo

- No descubrirse parte alguna del cuerpo.
- En el área estéril no se debe hablar, sólo se hablará lo necesario, evitando hablar sin motivo, para no contaminar el área.
- No introducir la cabeza en las campanas de flujo laminar.
- No se deben utilizar lapiceros de grafito. Procurar no introducir papel o si se necesita para realizar cálculos utilizar papel satinado o hojas de PVC y escribir con rotulador. Utilizar calculadoras estancas.
- No utilizar absorbentes de celulosa. Utilizar bayetas de Tyvek® u otras de tejidos que no desprendan partículas.
- Si se desea estornudar, se deberá salir a la sección limpia del vestidor SAS y cambiar de mascarilla, además de volver a rociar sus guantes con la mezcla de alcohol de 70° con cloruro de benzalconio o spray desinfectante. En ningún caso se estornudará sobre los productos que se están fabricando. En caso de estornudar en Sala A o Sala B deberá salir al SAS, cambiará de mascarilla, desinfectará los guantes y limpiar las partes afectadas de la sala con solución de Cloruro de Benzalconio u otro desinfectante.
- Si se rompen los guantes, se los deberá cambiar en el vestidor rápidamente, en la sección limpia. Es conveniente utilizar doble guante en preparaciones de Alto Riesgo.
- Impregnar los guantes con desinfectante de sala frecuentemente con frotamiento de las manos. En fabricaciones de Alto Riesgo se debe desinfectar los guantes frecuentemente.
- Evitar movimientos rápidos para no producir corrientes de aire.

- Mantener la seguridad en el manejo de utillaje mecánico o eléctrico.

5.3.3.- Normas para la Salida de Salas después de la Fabricación

- Cerrar llaves de paso de gases comprimidos: butano, nitrógeno, oxígeno, anhídrido carbónico y aire licuado estéril.
- Desenchufar todos los aparatos eléctricos.
- Sacar a Sala C o SAS los intermedios de preparación de las fórmulas magistrales perfectamente identificadas con etiquetas adhesivas en un número suficiente de unidades, el utillaje sucio utilizado, los cubos de desechos.
- Disponer en cestos el material de control microbiológico empleado, perfectamente rotulado con la fecha, el código de producto, control de superficies y control microbiológico del aire ambiental.
- Ordenar las salas para preparar la siguiente fabricación. Limpiar las encimeras, campanas (CFL) con agua estéril jabonosa, aclarar con agua destilada y esterilizada en autoclave y terminar rociando o sprayando con desinfectantes validados.
- Fregar los suelos con agua adicionada de un 0,5% de cloruro de benzalconio y jabón con lejía de hipoclorito, utilizando fregona exclusiva de salas blancas. Hay que hacer una rotación de desinfectantes para evitar la resistencia microbiana.
- Si hay que hacer esterilización ambiental, conectar el vaporizador con el desinfectante y dejar las puertas abiertas entre las distintas salas excepto la puerta exterior, abrir la rejilla de evacuación directa de gases desinfectantes. La puerta exterior de la Sala C o SAS que comunica con el resto del laboratorio de la farmacia o servicio farmacéutico se cerrará con llave y se colocará el cartel avisador de esterilización por gases.

- Cambio de ropa y calzado con lavado del mono y posterior esterilización.
- Los buzos no se pueden lavar con otras prendas para no incorporar partículas. Una vez lavados y doblados se meten en bolsas Pergut® y esterilizan en autoclave en programa de ropa a 133°C con secado.

5.3.4.- Flujos de personal, materias primas y producto acabado

Como la preparación de estériles en farmacia tiene un volumen reducido, no se producen problemas de flujo de personal.

La preparación de las fórmulas magistrales se realiza en un corto ciclo de fabricación por lo que la entrada en sala implica la entrada conjunta de materias primas, envases, tapones y utillaje previamente esterilizados y la salida de salas se realiza al finalizar el ciclo de fabricación sacando de una vez el producto terminado, residuos, utillaje y vestuario sucio y efectuando la limpieza rutinaria de sala quedando lista para la siguiente fabricación no siendo necesario entrar y salir de las Salas repetidamente evitando, por tanto, la contaminación.

5.4.- SECUENCIAS EN LA FABRICACIÓN

5.4.1.- Preparación de Salas

Una vez concluido un ciclo de fabricación se realiza la **limpieza rutinaria** de salas, encimeras, suelos, cabinas de flujo laminar, maquinaria y utillaje para dejar preparado para la siguiente fabricación.

Si es preciso realizamos la **limpieza especial** de salas con fregado por frotamiento de paredes suelos techos y cabinas con detergente y desinfectantes.

Preparamos los desinfectantes en aerosol o para vaporización colocando el volumen especificado por el fabricante en la placa calefactora o en el vaporizador. Poner en marcha el temporizador. No olvidar dejar la trampilla de escape directa de gases abierta.

Dejamos abiertas las puertas que comunican las salas y cerramos la puerta de salida, cerramos la trampilla de aire de la puerta exterior. Los vapores se mantienen durante toda la noche (12 horas).

Al día siguiente ponemos en funcionamiento el sistema impulsión de aire 30 a 60 minutos antes de comenzar la fabricación para expulsar los gases desinfectantes.

A continuación ya podemos comenzar un ciclo de fabricación con las salas perfectamente desinfectadas y con todo el mobiliario y los contenedores igualmente desinfectados en superficies.

5.4.2.- Pesada de componentes

La zona de pesada debe estar separada de la zona de preparación para evitar la contaminación cruzada. Es recomendable disponer de una CFL exclusiva para pesadas de productos para preparación estéril.

Los productos y materias primas se deben colocar una vez pesados en recipientes estancos, de material (plástico, acero inoxidable) de fácil limpieza, esterilizados y que no desprendan partículas. También se puede utilizar doble bolsa de polietileno precintada y sellada. Todos los envases deberán ser identificados con etiquetas.

Los contenedores con materia prima deberán permanecer abiertos el menor tiempo posible y habrá que tener especial cuidado en la pesada para evitar sobranes de pesada. Los sobranes de pesada deben ser despreciados.

En ningún caso se debe devolver al envase de materia prima material que se ha sacado, para evitar posibles contaminaciones microbiológicas, pirogénicas y posible contaminación cruzada con otras materias primas.

Para las pesadas se utilizarán espátulas de acero inoxidable limpiando con desinfectante después de su uso. En nuestra experiencia nos ha dado muy buen resultado el emplear cuchillos y cucharillas de plástico que solo se utilizan una vez y así se evita cualquier contaminación accidental.

Una vez pesadas las materias primas, el tiempo hasta que se realice la preparación será el más corto posible, y se almacenarán bajo condiciones adecuadas de humedad y temperatura.

Todos los contenedores se rotularán para evitar confusiones.

5.4.3.- Preparación de envases y utillaje

El material de vidrio, tanto el utillaje como los envases, se lavan, esterilizan y despirogenan y se introducen en el SAS junto a los contenedores de materias primas.

Si por cualquier causa se interrumpiera el proceso de fabricación se recomienda mantener los envases y componentes de la preparación en ambiente de Clase A dentro de la campana de flujo laminar. (CFL)

El material de envase, tapones y utillaje debe transportarse al interior de la zona estéril mediante contenedores de acero inoxidable o

plástico de uso exclusivo en zona . Nosotros utilizamos envases de acero inoxidable esterilizados y de spirogenados en horno de calor seco o envases plásticos esterilizados por calor húmedo en autoclave.

La preparación y esterilización del material es un escalón importante en el proceso de fabricación. La limpieza y esterilización de cada elemento viene dada por sus propias características, según la finalidad de dicho material.

Los envases de vidrio que vamos a precisar se lavan si es necesario y en todo caso se despirogenan en horno de calor seco dentro de recipientes de acero inoxidable. Es muy importante que los viales y ampollas vengan del proveedor fabricados en ambiente controlado, con soplado final y envasadas en cajas de plástico retractiladas ya que el cartón libera muchas partículas.

5.4.4.- Preparación de Maquinaria

La maquinaria está desinfectada externamente, operación que se realizó al acabar la fabricación anterior con mopas embebidas en desinfectantes y además está esterilizada por los vapores de desinfectantes que permanecen actuando toda la noche anterior a la fabricación.

Recordar abrir el circuito y las botellas de gases comprimidos.

5.4.5.- Preparación de formas farmacéuticas:

Durante el proceso de preparación se deberán evitar las interrupciones y seguir las normas operativas y de actuación especificadas en el protocolo correspondiente.

Deberá existir un protocolo de fabricación en el que se indique paso por paso el proceso de preparación.

Soluciones.-La preparación de la solución propiamente dicha, por ser un paso irreversible dentro del proceso productivo de formas estériles, condiciona que el trabajo en sala limpia esté cuidadosamente planificado y organizado antes del inicio de la producción.

La limpieza, sanitización y/o esterilización y despirogenado se hará en el tiempo lo más cerca posible de la preparación. En cada paso se identificará el estado en que se encuentra el material (limpio, esterilizado, pendiente de limpieza, etc.)

Todo el material que se utiliza en la preparación de la solución deberá ser previamente esterilizado y a poder ser despirogenado. Se tendrá especial cuidado en no introducir contaminantes en la solución.

Una vez la solución ha sido filtrada por filtro de 0,22 micras, el proceso de envasado en condiciones asépticas constituye la fase más importante en cuanto a la prevención de contaminación del producto.

La sala de envasado, denominada habitualmente «Zona estéril» debe cumplir los requisitos de clase B y el envasado efectuarse en clase B de preferencia o en el interior de Campana de Flujo Laminar.

Entre los muchos factores que pueden afectar a la esterilidad del producto podemos señalar:

- Debe estudiarse detalladamente la eficacia del flujo laminar, evitando zonas de sombra sobre el punto de envasado.
- Operativa incorrecta por parte del personal, causada en ocasiones por inadecuada o insuficiente formación o unos procedimientos normalizados de trabajo no detallados. Es importante incidir sobre este punto ya que, en procesos de preparación, está demostrado que el personal es una de las más importantes fuentes de contaminación.

- Es imprescindible la utilización de vestuario adecuado incluidos guantes esterilizados libres de partículas durante la producción.
- Si el preparado estéril es sensible a la oxidación y debemos trabajar con gas inerte, este deberá ser sometido siempre a una filtración esterilizante intercalando un filtro absoluto en la manguera.
- Los viales se cerrarán inmediatamente con el tapón de goma. Posteriormente se puede realizar el encapsulado con las tenazas dentro o fuera de la campana de flujo laminar.
- Una vez el producto está dosificado en el envase unitario, hay que identificarlas con etiquetas. No es suficiente que los envases unitarios estén contenidos en una caja rotulada indicando su contenido sino que hay que rotular un número suficiente de unidades.

Esterilización terminal de soluciones.-Recomendamos realizar siempre filtración esterilizante por dos motivos: por una parte nos aseguramos una disminución importante de retirada de envases con partículas extrañas y por otra parte se retienen los posibles microorganismos antes de la esterilización por calor con lo que disminuyen así mismo la existencia de pirógenos.

La esterilización terminal debe ser considerada como una forma de asegurar la esterilidad en el producto final más que como único y definitivo método de obtener dicha esterilidad. Esto quiere decir que la carga microbiana y pirogénica después del llenado y antes del proceso de esterilización terminal deberá ser la menor posible.

Según las características del producto se elegirá el método de esterilización adecuado. El método y parámetros de esterilización deberán estar validados, repitiéndose esta validación periódicamente y/o cuando se efectúe un cambio en el proceso.

Se deberá evitar, mediante métodos adecuados de identificación, la posible confusión entre producto esterilizado y producto no esterilizado.

Los indicadores de esterilización –cintas coloreadas- pueden ser útiles para evitar confusiones, pero no se emplearán como indicadores únicos de una correcta esterilización. Es conveniente conectar una impresora al autoclave y revisar el parte de esterilización. También es conveniente agregar un indicador biológico de *Geobacillus stearothermophilus* para validación adicional de la esterilización por calor húmedo.

Polvos estériles y liofilizados.–En este tipo de fórmulas magistrales el grado de calidad del producto final depende de la materia prima y por ello deberá ser de preferencia estéril y apirógena.

Especial atención merecen los contenedores, que serán de material inalterable, fáciles de sanitizar y con la condición obligatoria de asegurar la estanqueidad y en caso de bolsas de plástico deberá ser doble bolsa como mínimo.

La entrada de la materia prima en la zona estéril se realiza en el interior de contenedores de acero inoxidable o plástico que cumplirán con la condición de no generar partículas ni fibras para evitar la contaminación de la zona estéril y de la materia prima.

Dichos contenedores en su parte exterior pueden tener una elevada carga microbiana que se deberá eliminar mediante el uso de agentes sanitizantes por fumigación en sala Clase D con glutaraldehído o la mezcla que tenemos en un pulverizador de alcohol de 70° con cloruro de benzalconio (amonio cuaternario) y luego mantener durante 20 minutos bajo luz ultravioleta.

A continuación se llevan los contenedores a la campana de flujo laminar (CFL) Clase A y toda la preparación se realiza en su interior.

Los principios básicos que rigen para la fabricación de una fórmula magistral en polvo estéril no varían, en general, de los que se usan habitualmente para los otros estériles, aunque tienen unas exigencias de temperatura y humedad debidas al producto y condiciones de trabajo.

El intervalo entre la elaboración, esterilización del equipo y/o los materiales y su posterior uso, debe ser definido en función de las condiciones de humedad y temperatura pero se recomienda que se realice sin interrupciones.

La liofilización es un proceso consistente en sublimar el agua en estado sólido (hielo) pasando a vapor sin pasar por estado líquido. Es una manera de preparar medicamentos con sustancias inestables en disolución acuosa.

Se preparan a partir del principio activo disuelto en API a una concentración por mililitro equivalente para preparar viales con 2ml de solución a liofilizar. Por ejemplo: si queremos preparar viales con 500mg de un principio activo debemos hacer una disolución de este principio activo a concentración de 250mg/ml para poner en cada vial 2ml de esta solución. Una vez preparada la solución se esteriliza por filtración a través de membranas de 0,2micras o menores y se pasa a viales de vidrio Tipo I pretañonados con elastómeros especiales para liofilizar.

La liofilización tiene varias fases:

- Congelación a temperaturas entre -55°C y -85°C en el liofilizador o congelación en bandeja con nitrógeno líquido. Esta fase dura unas cuatro horas con el material a estas temperaturas.

- Secado primario en el que los viales se llevan hasta una temperatura y presión (vacío) próxima al punto eutéctico. Durante el proceso se va calentando la muestra y va aumentando el vacío sin sobrepasar el punto de eutexia.
- Secado secundario en el que la muestra se calienta hasta una temperatura dependiente de las propiedades físico-químicas del material y se aumenta el vacío hasta presiones de 0,02mBar. Con el calor y alto vacío se produce el secado por evaporación del agua ligada no congelada en el proceso.
- Taponado dentro de la cámara de liofilización. Dependiendo del liofilizador se puede producir el taponado automático a alto vacío dentro del liofilizador y el taponado con inyección en el vial de gas nitrógeno para aumentar la estabilidad del producto.
- Encapsulado de los viales con cápsula de aluminio

Envases y Tapones para polvos y liofilizados.-Se emplean frascos de vidrio de cuello ancho (viales) que permitan el cerrado mediante tapón de goma, con vidrio de características determinadas en cuanto a alcalinidad, químicamente inalterable y resistente al calor de cara a conseguir una correcta esterilización y despirogenación. En el caso de polvos y liofilizados como mínimo tipo III (según Farmacopeas europea, francesa, inglesa e italiana).

El tapón, cuyos componentes primarios parten de los elastómeros principales (caucho hermético, clorobutilo y bromobutilo), ha de garantizar un cerrado hermético, ser fácil de atravesar con una aguja, ser esterilizable con la condición de no ceder restos de goma, componentes solubles, volátiles o pirógenos.

Las cápsulas de cierre están constituidas normalmente por una guarnición de aluminio, compuesta por dos piezas, el anillo y la parte central fácilmente eliminable que se cierran con unas tenazas.

Los envases, tapones y cápsulas se deben esterilizar y apirogenar como en el caso de viales y ampollas.

El envasado de polvos se puede realizar fácilmente a mano aunque hay dosificadoras automáticas de tornillo sin fin.

Dado que no hay esterilización terminal, se trabaja bajo cabina de flujo laminar lo que confirma la exigencia de llevar a cabo este proceso en una zona Clase A con entorno de Clase B.

Pastas y Pomadas estériles.-Los excipientes como vaselinas, lanolina, polialcoholes y las diferentes bases grasas usadas se funden, se filtran y esterilizan por calor seco a 160° C o en autoclave en programa de 1,5 atmósferas de presión a 133°C.

Los principios activos en polvo se deben pulverizar en morteros de ágata, tamizar, mezclar con los excipientes grasos y si es posible esterilizar o adquirirlos ya estériles y realizar todas las operaciones en CFL.

5.4.6.- Finalización de fabricación

Al finalizar la fabricación tenemos que salir ordenadamente de las salas. Esto implica que los envases de producto terminado los colocamos en cestillos de acero con su documentación y suficientes etiquetas identificativas.

Se procede a la limpieza de mesas y encimeras y recogemos los desechos en el cubo de sala.

El utillaje usado se coloca en el contenedor de material sucio.

Se limpia con un paño empapado en alcohol 70-cloruro de benzalconio las paredes internas de la campana de flujo laminar excepto los paneles de metacrilato que se limpian exclusivamente con

alcohol de 70° en caso de que no se hayan producido salpicaduras. Si hay salpicaduras se usa primero detergente y se termina impregnando con alcohol de 70.

Se continúa con la limpieza de maquinaria y suelos y se sale de las salas según protocolo escrito de entrada-salida de sala.

5.5.- CONTROLES DE CALIDAD EN PRODUCTO TERMINADO

Rutinariamente se deben realizar las siguientes pruebas:

-Control y comprobación del cierre.- Se debe inspeccionar el cierre de los viales y ampollas para detectar posibles fallos en el cierre.

-Control de volumen de contenido.- Las ampollas se deben llenar con un exceso según el volumen teórico dependiendo si son líquidos acuosos o líquidos aceitosos más densos. (ANEXO X)

-Control del color y la transparencia de la solución.

-Control de partículas.- Las ampollas o viales se inspeccionan ocularmente interponiendo entre el operador y la ampolla una luz con fondo negro y blanco.

Aunque algunas farmacopeas como el National Formulary IV exigen ausencia de partículas, la práctica ha demostrado que este requisito es imposible de cumplir ya que se puede demostrar que en cualquier ampolla o vial hay partículas de vidrio desprendido del envase hasta de 0,1 micras de longitud.

Se ha tomado como tamaño máximo admisible el de 5 micras teniendo en cuenta que el tamaño de un eritrocito es de 4,5 micras.

-Control en suspensiones Inyectables.- Dispersión fácil con ligera agitación y que dure lo suficiente para ser aspirada con jeringa.

Control de aparición de cristalización.

Control de la distribución de tamaños de partículas según la cantidad de principio activo.

-Control de Esterilidad:

Esterilidad en inyectables con vehículos no acuosos.-Se realiza una filtración de la preparación por un filtro estéril que se coloca en un medio de cultivo.

Esterilidad en inyectables acuosos.-Se añade 1ml de la preparación a un medio líquido de enriquecimiento general y 1ml a un medio de crecimiento especial de hongos y levaduras.

Control de pH.-Medida del pH y control de las soluciones reguladoras de pH. En preparados de gran volumen evitar, en lo posible, el uso de soluciones reguladoras de pH

6.- LIMPIEZA, SANITIZACIÓN Y ESTERILIZACIÓN

6.1.- LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN

El concepto de **limpieza** implica la remoción de todas las sustancias que implican contaminación de una zona u objeto mientras que el concepto **sanitización** implica un paso más y es la eliminación de contaminantes biológicos como bacterias, virus, hongos y sus formas resistentes como esporas después de la limpieza inicial.

6.1.1.- Materiales.

Se deben emplear bayetas de material que no desprendan partículas, tengan gran poder absorbente, no desprendan productos químicos añadidos en su fabricación como siliconas, hierro, sodio, nitratos, potasio, calcio..., sean resistentes a productos químicos como el

alcohol isopropílico y que no generen contaminación (no constituyan sustrato para el crecimiento bacteriano). Una marca reconocida es Sontara® Micropure aunque en establecimientos del ramo hay suficientes gamuzas que sirven perfectamente para estos cometidos.

Es conveniente disponer de bayetas para usar dentro de ambientes Clase A (ISO-5) perfectamente esterilizadas en bolsas Pergut®. También se debe disponer de bayetas para limpieza de superficies de acero, maquinaria etc.

6.1.2.- Limpieza en Salas: Suelos, paredes y techos.

Hay que tener en cuenta que la desinfección no puede sustituir a la limpieza ya que la suciedad impide la desinfección.

Las paredes de las salas se deben fregar por frotamiento con gamuzas, esponjas o mopas que no desprendan fibras con una mezcla de detergente y desinfectante de amonio cuaternario o hipocloritos. Se deben emplear pulverizadores con los detergentes para posteriormente ser bien aclarados para no dejar residuos que pueden interferir con los desinfectantes.

Los suelos se deben fregar distribuyendo con mopa mojada la solución limpiadora de detergente y desinfectante para a continuación frotar con cepillo de cerdas de goma. Se recoge el agua y con otra mopa se aclara y a continuación se distribuye por todo el suelo la solución de desinfectante recogiendo el sobrante con una mopa distinta a la anterior.

El frotado de suelos, paredes, superficies etc NO debe ser de modo circular ya que la parte ensuciada vuelve a pasar por la zona limpia. Lo más correcto es realizar frotados en líneas rectas paralelas doblando el paño en cada pasada siempre desde la parte más limpia hacia la zona más sucia.

Las Salas se deberán limpiar frecuentemente y esto se deberá realizar de acuerdo a un programa escrito (PNT) de limpieza y sanitización, aprobado por el Departamento de Control de Calidad.

Cuando son usados diferentes tipos de desinfectantes para realizar la limpieza de las áreas, estos deberán emplearse de una manera seriada y además se realizará alguna validación por medio de un monitoreo microbiológico poder detectar un posible desarrollo de cepas resistentes. Es importante que se realice un monitoreo microbiológico con respecto al uso de detergentes y desinfectantes para determinar su efectividad, las diluciones de detergentes se deben realizar en envases previamente limpios y no deberán almacenarse por periodos largos, a no ser que se esterilicen.

Las fregonas, mopas, recogedores y cepillos de Sala deben esterilizarse y guardar dentro de las salas para evitar su uso para otras limpiezas. Se deben utilizar de materiales que no desprendan partículas.

Para el control ambiental, las áreas deberán monitorearse a intervalos frecuentes durante las operaciones del proceso por medio de controles microbiológicos. Debemos hacer un historial de los resultados que nos van a dar datos muy importantes para la **elección y cambio de desinfectantes**. La batería de desinfectantes –al menos dos- deben alternarse en el uso y hay que tener en cuenta la utilización de esporicidas ya que muchos desinfectantes no son esporicidas como los fenoles. Los aldehídos que se emplean a menudo son tóxicos e irritantes para el personal. Existen esporicidas a base de dióxido de cloro estabilizado y compuestos de amonio cuaternario que no son tóxicos, corrosivos o irritantes y que con poco tiempo de contacto son muy efectivos.

6.1.3.- Vestuario e Higiene de Personal

El vestuario se lavará a máquina con detergente y desinfectante en lavadora con secadora que limpia de partículas en la filtración del aire de secado. Se dobla sin planchar y se introduce en las bolsas especiales de ropa Pergut® autoclavando en el programa de ropa a 133°C con secado final.

El personal debe ser aseado y en cada entrada en sala seguirá el protocolo de limpieza personal y limpieza de vestuario.

6.1.4.- Maquinaria y Utillaje.

Los aparatos y utillaje se desinfectan y esterilizan según el protocolo correspondiente de limpieza y desinfección.

Antes de la fabricación se puede pulverizar con desinfectante los lugares de difícil acceso de la maquinaria siempre que sean zonas que no vayan a estar en contacto con el medicamento a preparar. Para maquinaria con zonas de difícil acceso se puede emplear pistolas de vapor de agua sobrecalentado.

Se dispondrán trapos especiales de secado o gamuzas exentas de polvo para limpiar los derrames o salpicaduras producidos durante la fabricación. NO se deben emplear bayetas de papel.

Los aceites de engrase no deben ser tóxicos y estar bien probados. Se deben utilizar en cantidades justas y eliminados antes de la fabricación.

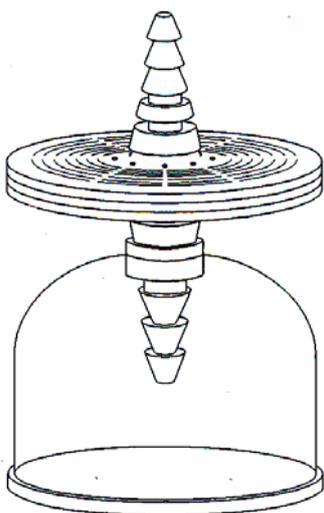
6.2.- ESTERILIZACIÓN POR FILTRACIÓN

La filtración final se realiza a través de filtros estériles de tamaño de poro nominal de 0,22 micras o menores y es



recomendable la utilización de una segunda filtración para asegurar la efectividad del proceso sobre todo en productos de alto riesgo. Existen filtros de 0,1 micras de diámetro de poro.

Hay que tener en cuenta que para poder hacer una filtración esterilizante con garantías se deben estudiar previamente las características del producto como el contenido de partículas, viscosidad, temperatura de filtración, carga microbiológica, presión necesaria o vacío y tiempo de filtración.

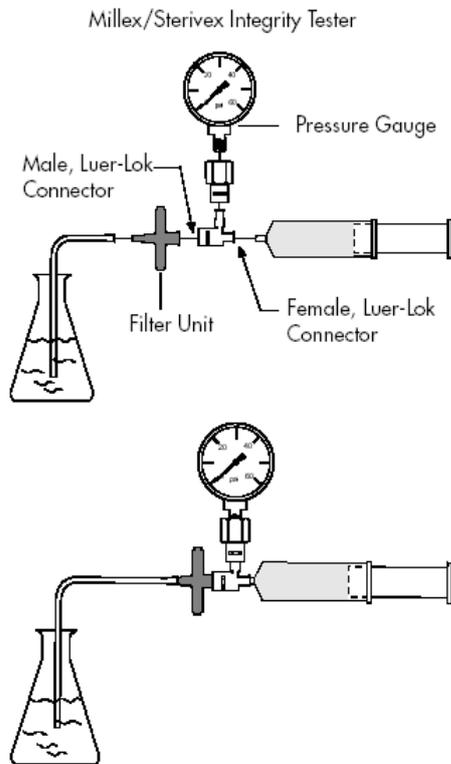


Si se utilizan filtros regenerables debe conocerse el número de reesterilizaciones que pueden soportar. Recomendamos en cualquier caso la utilización de filtros de un solo uso y no reutilizarlos más de un ciclo de fabricación ya que en otro caso hay que hacer controles de integridad de los filtros como ensayo de burbuja y prueba de difusión que se aparta del normal *modus operandi* de la formulación magistral.

Para productos de alto riesgo que no tienen esterilización terminal por calor es conveniente partir de materias primas y excipientes esterilizados cada uno por filtración esterilizante o esterilización por radiación y preparar en campana de flujo laminar con una esterilización terminal por filtración directamente antes del envasado y si se considera conveniente se puede realizar una esterilización en producto terminado por radiaciones ionizantes o por rayos gamma.

Aunque se han notificado efectos negativos de las membranas filtrantes sobre los productos filtrados como en ciertos tipos de proteínas por cambios en reorientación conformacional por adsorción, en general, los nuevos materiales utilizados para la fabricación de

sistemas filtrantes, poseen unas características de inercia reactiva que los hacen aptos para ser utilizados con una mayor seguridad en todo tipo de productos.



El proceso de filtración deberá estar validado para cada producto detallándose por escrito los parámetros a seguir durante el proceso como presión diferencial y tiempo de filtración.

Hay que tener en cuenta que existen filtros para soluciones oleosas y filtros para soluciones acuosas y los dos filtros deben utilizarse con las soluciones exentas de aire y a que las burbujas ralentizan mucho la filtración. También hay que tener en cuenta la compatibilidad del producto

con el filtro para elegir el tipo de filtro más adecuado.

Las soluciones oleosas pueden filtrarse más rápidamente si se calientan ligeramente y si el principio activo lo resiste. La aplicación de presión antes del filtro o vacío o después del filtro acelera la velocidad de filtración. Si la presión se realiza con gases comprimidos (aire o nitrógeno) hay que intercalar un filtro esterilizante hidrofóbico.

Es conveniente tener datos de velocidad de filtración de diferentes formulaciones para investigar cualquier diferencia en el tiempo del proceso.

Durante la filtración esterilizante hay que realizar pruebas de integridad del filtro por el método del "punto de burbuja" que consiste

en insuflar aire a presión con una jeringa a través del manómetro y el filtro al que se hace la prueba, conectando el filtro con una cánula e introduciendo ésta en un vaso de precipitados con agua.

Inyectando el aire de la jeringa veremos la presión que marca el



manómetro cuando aparece la burbuja de aire en el agua del vaso. Esta presión resultante debe ser comprobada con los datos especificados por el fabricante del filtro.

7.- NORMAS PARA CONTROL CALIDAD DE ESTÉRILES

7.1.- CONTROLES MICROBIOLÓGICOS

7.1.1.- En salas: mobiliario y aire controlado.

En cada jornada de fabricación se depositan placas Petri con agar triptona soja y agar Saboureaux en zonas estratégicas de las salas: Dos placas en la CFL, dos placas en sala A, dos placas en sala B. Al acabar la fabricación y procurando no contaminarlas se cierran, sellan y se pasan a la estufa. Aunque el proceso de preparación sea largo no mantenerlas expuestas más de cuatro horas.

Para control de superficies en el mobiliario se pasa una placa de contacto especial para control de superficies, se cierra y se pasa a estufa de cultivos.

7.1.2.- En procesos de fabricación.

Control de contaminación dinámica: La prueba se realiza con aspirador de volumen conocido de aire que choca con una placa de medio de cultivo donde quedan retenidos los contaminantes.

Control de contaminación estático: Durante la fabricación se disponen placas Petri de cultivo en distintas zonas durante todo el proceso de preparación.

Control de Productos Intermedios: Se tomarán muestras de intermedios de fabricación para que nos sirvan de control y posterior validación de los procesos de fabricación.

7.1.3.- En producto terminado.

Los controles microbiológicos en producto terminado en la formulación magistral son indicadores de calidad y deben servir como indicadores de seguridad de que los procedimientos realizados proporcionan la esterilidad requerida.

Para realizar un ensayo de esterilidad se toman un número de unidades representativa del total fabricado y se filtran por filtro de membrana. A continuación se siembra la mitad de la membrana en medio tioglicolato para anaerobios o triptona soja caseína para aerobios durante 24 horas y la otra mitad en medio Sabourea a 25°C durante 72 horas para investigar presencia de hongos. También se puede inocular la muestra directamente al medio de cultivo líquido.

Cuando la fórmula magistral contenga medicamentos o conservantes hay que realizar una inactivación previa de los conservantes o añadir al medio Tween 80.

7.1.4.- Lectura de Resultados:

Sin crecimiento.- Es estéril

Crecimiento.- Repetir hasta dos veces. La primera se repite y si no hay crecimiento se considera estéril y si hay crecimiento se investiga el microorganismo y si es igual al microorganismo del primer

crecimiento se desecha la fabricación por contaminada. Si el microorganismo es distinto se hace una segunda siembra con número de muestras doble que la anterior y si hay crecimiento se desecha la fabricación.

Uno de los principales problemas de las pruebas de esterilidad son las contaminaciones en la realización de las siembras. Para evitar este problema utilizamos el sistema Steritest System® de Millipore que consiste en unidades desechables cerradas que prácticamente anulan el problema de los falsos positivos. El cultivo de muestras se realiza directamente en cualquier fase de fabricación sin necesidad de abrir los envases estériles y por tanto se elimina la posibilidad de contaminarse al sembrar o por medios de cultivo contaminados.

La lectura es por cambio de color de resazurina o por enturbiamiento.

También utilizamos un sistema propio validado que consiste en la preparación de medios de cultivo en viales transparentes que se esterilizan. Realizamos cultivo de muestras añadiendo alícuotas de la preparación con muestras del principio de la preparación y del final de la preparación. Los medios de enriquecimiento y crecimiento usados se enturbian rápidamente ante resultados positivos (crecimiento).

7.2.- CONTROL EN PERSONAL, MAQUINARIA Y UTILLAJE

7.2.1.- Personal

Prueba de guantes: Durante la fabricación hay que tocar el medio de cultivo de una placa Petri de cultivo bacteriológico con todos los dedos de los guantes.

Cerrar inmediatamente y cultivar en estufa para investigación de crecimiento de colonias de bacterias, hongos y levaduras.

7.2.2.- Autoclave.-

Los autoclaves modernos emiten un registro gráfico o a intervalos prefijados de la temperatura en los diferentes ciclos de la esterilización.

Para controlar la esterilización podemos introducir con los medicamentos a esterilizar:

-Tiras coloreadas como testigos de esterilización.- Son muy prácticas ya que nos indican la temperatura alcanzada aunque no indican el tiempo de permanencia en esa temperatura.

-Testigos biológicos.- Se utilizan a mpollas conteniendo *Bacillus stearothermophilus*, germen no patógeno muy resistente al calor. En el interior de un frasco de cristal se encuentra un pequeño tubo de vidrio que contiene un medio de cultivo con azul de bromotimol. Al terminar el ciclo de esterilización se rompe por agitación el tubo de vidrio interno y se cultiva. Si vira de color azul a color amarillo es que hay crecimiento bacteriano y la esterilización no ha sido correcta. Si permanece azul, la esterilización se ha realizado con éxito.

-Testigos propios validados.- Se pueden preparar viales con medio de cultivo contaminado y después de la esterilización se cultiva y observamos si hay crecimiento.

7.2.3.- Validación microbiológica del envasado

La validación inicial y revalidaciones deben contemplarse como una exigencia fundamental en los procesos de Llenado Aséptico.

El método habitual es utilizar un medio de cultivo líquido, en las mismas condiciones que el proceso con producto, envasando con el mismo un número determinado de unidades (frascos, viales,

ampollas, etc.) considerando como factor determinante también, el tiempo de proceso de un lote de fabricación de producto. (Media Fill)

El límite de aceptación de los resultados es un criterio discutido. El estándar propuesto por la FDA es que el porcentaje de contaminación no sea superior al 0,1 %, con una probabilidad no inferior al 95%.

7.2.4.- Control de pirógenos

Los pirógenos son restos de la pared bacteriana o de endotoxinas intracelulares. Los más potentes son los que provienen de bacterias Gram negativas aunque también las producen las Gram positivas y los hongos.

Atraviesan los filtros esterilizantes de 0,2micras y no son desactivados por el calor húmedo a 121°C.

Procedimientos para eliminar los pirógenos

- a) Adsorción sobre carbón activo
- b) Tratamiento con agentes oxidantes
- c) Filtración: filtros de profundidad, membranas de ultrafiltración.
- d) Calentamiento en medio ácido o alcalino
- e) Calor seco
- f) Otros: destilación, ósmosis inversa.

La presencia de pirógenos nos indica que debemos revisar todo el protocolo de fabricación para averiguar donde se produce la contaminación y poner las medidas correctoras.

La presencia de pirógenos indica una incorrecta fabricación principalmente por materias primas contaminadas. **Un lote declarado contaminado por pirógenos no es recuperable.**

El control de pirógenos es obligatorio para formulaciones de gran volumen. Se considera inyectable de gran volumen a los mayores de 100ml en preparados parenterales, sueros intravenosos.

Son de obligatoria investigación en: radiofármacos, vacunas, inyectables de gran volumen, inyectables por vía intravenosa e intratecal y en inyectables con volumen mayor de 15mL.

La USP <797> recomienda realizar control de pirógenos en las formas farmacéuticas intratecales.

Test de pirógenos LAL

El método más sencillo de investigación de pirógenos es el Test de Coagulación de Lisado de Amebocitos de *Limulus* (LAL). Consiste en la medida de la concentración de pirógenos por coagulación de la endolinfa del cangrejo *Limulus polyphemus*.

El método operativo debe hacerse con mucho cuidado para evitar la contaminación microbiológica o por endotoxinas. Todos los materiales utilizados en el test deben estar libres de endotoxinas.

Para la despirogenación del vidrio y materiales a emplear en el test, calentar a 250 °C durante 30 minutos. Tomar todas las precauciones necesarias una vez despirogenado el material para evitar su posterior contaminación ambiental. Se recomienda usar material (pipetas, micropipetas etc.) ya despirogenado aunque este material debe ser testado antes de su uso regular.

Medir el pH de la solución reconstituida en una parte alícuota para evitar la contaminación por el electrodo del pHmetro. El pH debe estar en el rango de 6,0 a 8,0. Si fuera necesario, usar hidróxido o sódico o ácido clorhídrico libres de endotoxinas.

Las muestras que vayan a ser testadas deben ser almacenadas de forma que no sufran actividad bacteriológica o que el nivel de endotoxina pueda aumentar con el tiempo. Muestras para ser testadas en menos de 24 h almacenarlas entre 2°C a 8°C. Las muestras almacenadas más de 24 h deben ser congeladas.

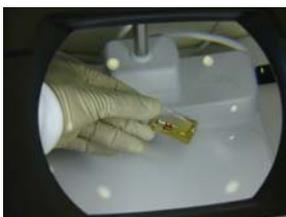
Si el vial de dilución para rehidratar el LAL liofilizado fue abierto anteriormente, o se utiliza agua apirógena en su lugar, debe ser testado como libre de contaminación por endotoxinas.

Este test está indicado para la determinación in vitro de endotoxina en soluciones parenterales, productos biológicos y material médico. Este test no está indicado para la detección de endotoxina en muestras clínicas, ni en el diagnóstico de enfermedades.

En ocasiones algunos productos inhiben la reacción de gelificación en el test LAL para lo que se deben hacer pruebas en muestras con diluciones geométricas.

7.2.5.- Control de Partículas en Inyectables

Las soluciones parenterales de pequeño volumen (SVI) son en general de menos de 100 ml y se envasan según el uso a que se destinan. Las SVI se envasan generalmente en viales, ampollas, bolsas pequeñas o jeringas con llenado previo.



Si la solución es una formulación estéril, deberá estar libre de todo material particulado visible así como también de partículas más pequeñas. El

material particulado se refiere a partículas sólidas móviles presentes en los productos parenterales pero sin intención deliberada.

Estos sólidos pueden ser componentes individuales o mezclas de celulosa, cristales o centros de goma de los frascos pequeños, fragmentos metálicos o de plástico. Las suspensiones estériles pueden tener material particulado pero éstas en general representan la droga activa o el ingrediente y no son contaminantes.

Las fuentes posibles de contaminación particulada son:

- entorno de fabricación y equipos
- personal de fabricación
- componentes del envasado

"¿Qué efecto podrían ejercer las partículas y a cuanta cantidad se puede someter a un paciente sin que sufra riesgo?"

En primer lugar, es importante tener control sobre los límites de estas partículas no solubles puesto que las mismas pueden ser letales para la salud humana por diversas razones, entre las que se incluyen:

1. Reacción química.-Por partículas químicamente incompatibles con el sistema arterial del cuerpo, envenenando esencialmente al paciente.
2. Aneurisma pulmonar.-La partícula puede tener el tamaño suficiente como para quedar atrapada en el sistema arterial, provocando un efecto fisiológico de taponamiento.
3. Hipertensión.-El cuerpo rechaza la materia extraña y estimula al sistema inmunológico a funcionar en exceso provocando efectos secundarios, entre ellos la hipertensión.

La Farmacopea de los Estados Unidos (USP), Sección de Control <788> define los límites permitidos de contaminantes no infecciosos, es decir, aquellos materiales en partículas que pueden estar presentes y, por lo tanto, considerarse seguros para la administración por vía endovenosa. Se establecen límites específicos para partículas por encima de 10 y 25 μm . La directiva de la USP se aplica a todas las soluciones de grandes volúmenes destinadas a la infusión de una sola dosis lista para su uso directamente del fabricante.

La norma original de la Farmacopea Europea 5.0 establece en la sección 2.9.19 que las preparaciones mayores de 100 ml deben también someterse a pruebas o controles para cumplir con límites definidos de concentración de partículas. Esta definición generó dudas sobre las soluciones parenterales de pequeño volumen. Estas soluciones tenían definidos límites en la normativa Farmacopea Europea 5.0 para la preparación, pero no se había definido ningún requerimiento en controles.

En consecuencia, esto se hizo como una función de la validación del control de calidad y no porque fuera especificado en la Farmacopea Europea (Ph Eu 5.0). Esta situación se modificó en abril de 2005 con la publicación de la EPh 5.1. Ahora la sección exige que "Para las preparaciones de uso en seres humanos, las soluciones para infusión o las soluciones para inyección deben cumplir con esta prueba de control de partículas". Por lo tanto, todas las preparaciones de gran o pequeño volumen deben cumplir con el requerimiento de la Farmacopea Europea 5.0. Se identificó también que los productos de administración intramuscular y subcutánea tienen permitidos límites más altos y que los productos radiofarmacéuticos y aquellos fabricados con filtración final están exentos de pruebas.

En nuestro caso debemos hacer un control de partículas en las fórmulas magistrales que van a ser inyectadas intracamerales y procurar realizar la presentación en jeringas precargadas de un solo uso o en ampollas de un solo uso descartando los viales multiusos.

CAPÍTULO II.- ESTUDIO DE FORMULAS MAGISTRALES EXISTENTES EN LA PRÁCTICA FARMACÉUTICA PARA USO OFTALMOLÓGICO

Necesidad de la Formulación Magistral en Oftalmología

La formulación magistral en Oftalmología responde a necesidades crecientes de disponer de medicación especial para muchas patologías huérfanas de tratamiento o que precisan una adecuación de las existentes.

¿Cuáles son esas necesidades en oftalmología?:

1. Eliminación de conservantes y otros aditivos en los colirios y soluciones oftálmicas por sus demostrados efectos indeseables en tratamientos continuados para la superficie ocular en general y especialmente tóxicos para la córnea.
2. Preparación de medicamentos con dosis de principios activos diferentes a las comercializadas para adecuarlos a la patología del enfermo.
3. Cambios de forma farmacéutica. Se ha producido un considerable aumento de la utilización de inyectables intracamerales para el tratamiento de enfermedades graves que hasta no hace muchos años implicaban la pérdida de la visión. La utilización de antibióticos en inyectables intracamerulares es una práctica que se está imponiendo por protocolo en las intervenciones quirúrgicas para evitar las peligrosas endoftalmitis bacterianas.
4. Preparación de medicamentos para diagnóstico clínico dejados de fabricar definitivamente o temporalmente por la industria farmacéutica.
5. Utilización de medicamentos o principios activos autorizados en otros países incluso de la Comunidad Europea y no disponibles en España.

6. Tratamiento de enfermedades exóticas o poco conocidas en nuestro entorno que aparecen con los viajes y la emigración. La excesiva demora que lleva la importación de medicamentos extranjeros hacen esta posibilidad inviable en los casos en que la urgencia del tratamiento no permite dilaciones.
7. Empleo de sustancias con escaso tiempo de actividad terapéutica. En la farmacia se pueden elaborar fórmulas magistrales oftálmicas para aplicación inmediata o extemporánea.
8. Asociación de medicamentos. La asociación de varios antibióticos en colirios permite el tratamiento de infecciones múltiples e infecciones por microorganismos resistentes.
9. Preparación de soluciones especiales para baño de órganos por perfusión en cirugía con antibióticos y/o antiinflamatorios.
10. Individualización del tratamiento en el vehículo, dosis, forma farmacéutica y excipiente más apropiados a las particulares exigencias y estado de la patología.
11. Implicación del paciente en el tratamiento con un cumplimiento terapéutico más efectivo que lleva al éxito del tratamiento.

1.-INTRODUCCIÓN

Hay que destacar que prácticamente todas las formulaciones que se describen a continuación, recogidas en la bibliografía enunciada, utilizan para su preparación especialidades farmacéuticas.

Aunque la legislación española (Ley GURME) no prohíbe el empleo de especialidades para la elaboración de fórmulas magistrales, en ciertas comunidades autónomas se restringe el uso de especialidades para la preparación de fórmulas magistrales.

El **empleo de especialidades** tiene ciertos problemas que expondremos a continuación:

1. Errores en los cálculos.- Al estudiar las formulaciones descritas en algunos formularios se han detectado errores de este tipo.
2. El partir de especialidades implica en la mayoría de los casos mayor coste de la formulación.
3. Poco control sobre los excipientes. Los excipientes sirven de vehículo al principio activo, posibilitan la preparación del medicamento y dan estabilidad a la preparación. En España, no es obligada la declaración cuali-cuantitativa de los excipientes presentes en las especialidades por lo que en muchos casos desconocemos su existencia. Estos excipientes pueden no ser adecuados para la vía ocular, pueden ser tóxicos para el ojo, pueden conferir inestabilidad a la fórmula etc.
4. Otro aspecto a destacar es el frecuente empleo de especialidades de lágrimas artificiales como **excipiente universal** de las preparaciones oftálmicas de aplicación tópica, que en algunos casos pueden influir negativamente en la estabilidad de determinados principios activos como ocurre en el caso de antibióticos (Cefaloridina, Neomicina y Vancomicina) que interaccionan con los viscosizantes de las lágrimas artificiales⁽¹⁸¹⁾.
5. La utilización de lágrimas artificiales como excipiente en la preparación de las formulaciones tiene el inconveniente de que contienen conservantes que si bien son razonablemente inocuos en ojo sano no ocurre lo mismo en ojos enfermos.
6. El empleo de especialidades inyectables (antibióticos y antifúngicos) como base para la preparación de fórmulas magistrales oftalmológicas de aplicación tópica en excipiente de lágrimas artificiales puede interferir con los conservantes de las lágrimas afectando a su potencia, neutralizando, provocando precipitados, o puede ocurrir que los conservantes de las preparaciones inyectables sean tóxicos para el globo ocular.

7. Algunos inyectables intravenosos tienen pH perjudiciales para el ojo, o conservantes como alcohol bencílico tóxicos para la córnea.

2.- MÉTODO DE EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES

2.1.-Evaluación del Método de Elaboración (RD175, 2001)

Para la evaluación de las fórmulas magistrales expuestas con anterioridad hemos optado por utilizar el criterio expuesto en el Formulario Nacional y en el Real Decreto 175/2001 por el que se aprueban las Normas de Correcta Elaboración y Control de Calidad de las Fórmulas Magistrales y Preparados Oficinales.

El Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) para fórmulas magistrales no tipificadas deben contener como **datos mínimos:** (Formulario Nacional, 2003)⁽⁷⁹⁾

a) Identificación: composición, forma farmacéutica.

b) Método de elaboración. Ref. bibliográfica

c) Control Calidad

d) Material acondicionamiento

e) Condiciones conservación

f) Caducidad

g) Información al paciente o profesional

En las formulaciones estudiadas hay que destacar la falta de uniformidad con la que se describe el *modus operandi* en la elaboración. La información proporcionada es escasa y en muchas ocasiones el método no puede ser interpretado homogéneamente. En otras ocasiones contienen errores. No hemos encontrado información terapéutica para el paciente o el profesional médico que va a administrar el medicamento.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para cada una de las formulaciones propuestas en la presente Memoria, se va a realizar un estudio comparativo de dichas fórmulas y de las publicadas anteriormente por otros autores, evaluando el método de elaboración utilizado por los diferentes autores, acorde con el RD 175/2001 y finalizando con las mejoras que presentan las formulaciones propuestas.

1.- CEFUROXIMA

1.1.- FORMULACIONES PUBLICADAS

1.1.1.- CEFUROXIMA Colirio 50mg/ml (5%) (Alonso Herreros, 2003) ⁽¹³⁾

Componentes:

CEFUROXIMA 250 mg VIAL Liofilizado

BSS® 15 ml (Alcon®) Suero salino Balanceado

Método de elaboración:

Introducir la aguja a través del orificio cuentagotas del frasco del BSS. Debe de introducirse sin excesiva presión para evitar que aumente el diámetro del orificio (podría aumentar el tamaño de la gota), y que partículas de plástico caigan al interior del medicamento. Tomar en una jeringa 5 mL de BSS y desechar el resto del contenido. Sin retirar la aguja del frasco cuentagotas, reconstituir el vial de cefuroxima de 250 mg con los 5 ml de BSS. Recuperar todo el contenido del vial y volverlo a introducir en el frasco vacío del BSS. Cerrar, proteger de la luz y etiquetar.

Caducidad:

48 horas (Alonso Herreros, 2003)

Conservación:

Conservar protegido de la luz y en nevera.

Referencias:

(Quesado Ruíz, 1991)¹⁹⁵

1.1.2.- CEFUROXIMA Subconjuntival 125mg/ml (Alonso Herreros, 2003) ⁽¹³⁾**Componentes:**

CEFUROXIMA 250 mg VIAL Liofilizado

Agua Para Inyección (API)

Método de elaboración:

Reconstituir el vial con 2ml de API. Tomar 1ml en una jeringa. Purgar, cerrar, empaquetar como producto estéril, proteger de la luz y etiquetar.

Caducidad:

7 días

Conservación:

Conservar protegido de la luz y en nevera.

Observaciones:

Dada la sencillez de la preparación, puede realizarse justo antes de la administración,

Referencias:

(Lehmann OJ, 1997)¹⁴¹ (Jenkins CD, 1996) (Trissel LA, 2005)²⁴⁶

1.1.3.- CEFUROXIMA Intravít rea (Rodríguez España, 2008) (206)

Componentes:

CEFUROXIMA 750 mg VIAL Liofilizado

Agua Para Inyección (API)

Suero Salino Fisiológico (SF)

Método de elaboración:

La cefuroxima intracamerular se elabora a partir del vial de Cefuroxima de 750 mg que se reconstituye con 6 ml de agua para inyección (125 mg/ml) de ahí tomamos 4,4 ml y los introducimos en 50 ml de suero fisiológico, obteniendo así la concentración final deseada 1 mg/0,1 ml. A partir de esta solución madre se elaboran jeringas precargadas de 0,4 ml (136 jeringas por lote elaborado) dejando una cámara de aire de 0,05 ml que permita la expansión de volumen durante la congelación.

Todo el proceso se realiza en campana de flujo laminar para asegurar las condiciones de esterilidad.

Caducidad:

7 días entre 2°C y 8°C.

60 días a -20°C

Conservación. Caducidad

Conservar protegido de la luz y en nevera o en congelador.

Observaciones:

La osmolaridad es de 351,8 mOsm/L y el pH es de 7.

Referencias:

No Indica

1.2.- EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES PUBLICADAS DE CEFUROXIMA**1. Identificación: composición, forma farmacéutica**

La identificación es correcta en todas las fórmulas

2. Métodos de elaboración

En todas las preparaciones se utiliza como materia prima la especialidad inyectable.

En la preparación del colirio se utiliza Suero Salino Balanceado y se reutiliza el envase de la especialidad.

El inyectable subconjuntival se prepara por dilución directa del liofilizado con API.

El inyectable intravítreo se prepara a partir de la especialidad con una dilución con Suero Fisiológico adaptada a un tamaño de lote especial de 136 jeringas precargadas. Da un valor de osmolaridad de 351,8 mOsm/L por lo que debería ajustar esa osmolaridad con API y ClNa a valores de 290-310mOsm/Kg.

3. Control Calidad

No especifica

4. Material acondicionamiento

Propone reutilizar el envase de las lágrimas artificiales (especialidad)

5. Condiciones conservación

Correcto

6. Caducidad

La caducidad de las formulaciones es variable según cada autor.

7. Información al paciente o profesional

Información adicional al profesional correcta

1.3.- FORMULACIONES PROPUESTAS

1.3.1.- CEFUROXIMA 1mg/0,1ml Intravítrea y Subconjuntival

Método de Elaboración y Control (RD175/2001)

Identificación: nombre, composición y forma farmacéutica

CEFUROXIMA	1	mg
------------	---	----

API	0,1	ml
-----	-----	----

Jeringa para inyectable oftálmico precargada con 0,3 mL

Método de elaboración:

*Esta preparación es de Alto Riesgo por lo que se seguirán PNT adecuados trabajando en ambiente clasificado Clase A en el entorno Clase B.

1.-Pesar y medir los componentes de la fórmula

2.-Disolver la Cefuroxima estéril en API

3.-Distribuir en jeringas especiales de oftalmología de descarga total, de 1ml de capacidad total, cargadas con 0,3ml dejando un espacio libre para dilatación en congelación. En caso de utilizar Cefuroxima no certificada estéril preparar la solución y filtrar con filtro esterilizante de 0,22 micras en línea con prefiltración de 0,4 micras. Cargar las jeringas a través de un filtro esterilizante de 0,22 micras de diámetro de poro.

4.-Taponar la jeringa con tapón estéril Baxa código 66025A.

5.-Emblistar en sobre de jeringas Amcor código 311250/520 Wiew-Pack. Adjuntar una aguja estéril de 32G.

6.- Etiquetado

7.-Congelar a -24°C

Aspecto. Control Calidad

Solución límpida, transparente, incolora. Verificación de llenado y cerrado de la jeringa y blister.

Medir en osmómetro la osmolaridad que debe ser aproximadamente de 350 mOsm/L y el pH es de 6,0 a 8,5. El pKa=2,45.

Material acondicionamiento

Primario: Jeringa Beckton Dickinson capacidad 1ml.

Secundario: Blister AMCOR para jeringas estériles

Condiciones conservación

En congelador entre -20°C a -24°C

Control microbiológico: En caso de preparación de suficientes unidades se toma una cantidad representativa de muestra y se realizan los cultivos microbiológicos.

Estabilidad Química: En los ensayos por espectroscopia UV/VIS la estabilidad resultante es de 24 horas a 25°C; cuatro semanas en refrigerador a 2°C -8°C; 180 días congelado a -20°C. En todas las determinaciones la pérdida máxima que hemos tomado como referencia respecto a la concentración inicial es una pérdida del 5% de Cefuroxima

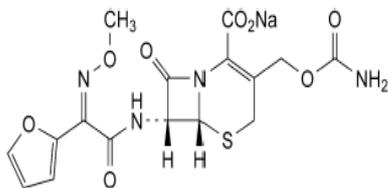
Estabilidad Física: No hay cambios de coloración durante el tiempo del ensayo. No aparecen precipitados o cristalización del medicamento.

Información al paciente:

No procede. Uso exclusivo profesional

Información al profesional

Farmacología



Cefalosporina de segunda generación, muy activa frente a los principales patógenos responsables de endoftalmitis: estafilococos (excepto *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina), *Streptococcus* spp., *Propionibacterium acnes* y la mayoría de bacilos gramnegativos (excepto *Pseudomonas* sp.).

Es un antibiótico que cumple adecuadamente los criterios para profilaxis ocular: es eficaz, cubre un espectro adecuado, es relativamente barato y no provoca toxicidad.

Por otro lado la cefuroxima es un antibiótico que se caracteriza por la escasa inducción de resistencias bacterianas, problema crucial en medicina

Indicaciones

-Profilaxis infecciosa en cirugía de cataratas por gérmenes productores de endoftalmitis⁽¹⁶²⁾⁽³⁷⁾.

Modo de empleo

-Abrir el blister en quirófano, inmediatamente antes de su aplicación, sin rasgar el blister para no producir partículas de celulosa, quitar el tapón de la jeringa, colocar la aguja 30G/32G, purgar para desechar el exceso de medicamento e inyectar.

1.3.2.- CEFUROXIMA 50mg/ml Colirio

Método de Elaboración y Control (RD175/2001)

Identificación: nombre, composición y forma farmacéutica

Cefuroxima 500 mg

Tampón fosfatos pH=6,0-6,2 c.s.p. 10 ml

Tampón citrato para pH=5,0 a 5,5

Método de elaboración

*Esta preparación es de Alto Riesgo por lo que se seguirán PNT adecuados trabajando en ambiente clasificado Clase A en entorno Clase B.

1.-Pesar y medir los componentes de la fórmula

2.-Preparar una solución de tampón fosfatos de pH=6,0. Disolver la Cefuroxima en el tampón fosfatos estéril. Comprobar el pH. También se puede preparar un tampón citrato de pH=5,5 en caso de patologías intolerantes a los fosfatos como en ciertas úlceras corneales.

3.-Si el tampón fosfatos utilizado no es estéril filtrar la solución por filtro esterilizante de 0,22 μm directamente en el envase de colirios estéril o en un vial estéril rotulando como intermedio de preparación tampón fosfatos pH=6,0 y del vial con jeringa estéril se toma la cantidad de tampón que se necesite.

4.-Envasado. Colocar el obturador y cerrar el envase

5.-Etiquetado

6.-Acondicionado secundario

Aspecto. Control Calidad

Solución límpida transparente, sin coloración apreciable.

Comprobación del pH de la solución 6,0 a 6,2

Material acondicionamiento

Primario: Frasco gotero de colirios estéril

Secundario: Caja cartón con prospecto de utilización

Condiciones conservación

En frigorífico entre 2°C a 8°C

Control Calidad

Ausencia de partículas. Aspecto de la solución. Control de pH

Estabilidad Química

En los ensayos por espectroscopia UV /VIS la estabilidad del colirio conservado refrigerado entre 2°C-8°C es de treinta días. A temperatura ambiente hemos observado una pérdida del 10% en 15 días a temperatura de 25°C. En muestras congeladas durante seis meses a -20°C no se han observado pérdidas mayores del 2% de media entre las muestras.(3)

Estabilidad Física

No hay cambios de coloración después de 30 días refrigerado. No hay aparición de precipitados o cristalización en este tiempo.

Información al paciente:

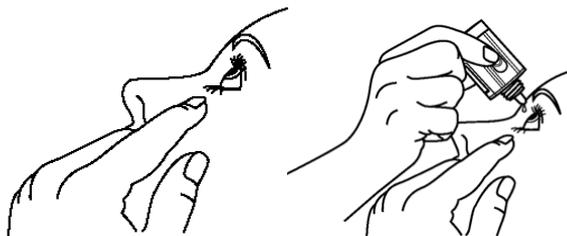
Este medicamento ha sido preparado especialmente para usted por prescripción de su médico oftalmólogo para tratar la patología que usted padece, por lo que es de USO INDICADO por su médico y no debe darlo a otras personas aunque tengan sus mismos síntomas.

¿Como debe utilizar este medicamento?

Manipular los colirios con las manos limpias: Recuerde que las manos suelen ser el vehículo que mayor cantidad de gérmenes transporta de un sitio a otro, ya que son nuestros instrumentos de contacto con las cosas.

Una vez lavadas las manos, abra el frasco de colirio. Mire hacia arriba y con una mano tire suavemente del párpado inferior hacia abajo y con la otra mano eche una gota del colirio en el saco conjuntival. El gotero del frasco no debe tocar los párpados, sino que la gota debe dejarse caer desde arriba.

No cierre lo párpados y oprima ligeramente el lagrimas para evitar el drenaje de las lágrimas durante un minuto. Una vez utilizado el producto y hasta tanto concluya el tratamiento, el envase debe cerrarse cuidadosamente y mantenerse en un lugar fresco y seco.



Instrucciones complementarias

Si siente gusto desagradable en la boca no se preocupe. El conducto lagrimal drena el medicamento hacia el conducto nasal, que está comunicado con la garganta, por lo que en realidad esa sensación confirma que se ha instilado correctamente en el ojo.

En caso de necesitar el uso de otro colirio, deje transcurrir por lo menos 10 minutos entre una y otra aplicación.

Si usted usa lentes de contacto debe colocarlas al menos 15 minutos después de haberse instilado las gotas correspondientes en el ojo. No aplique los colirios con las lentes de contacto puestas.

¿Cuándo no debe usar este medicamento?

En caso de padecer alergia a Penicilinas y/o a las Cefalosporinas.

Efectos adversos

Reacciones de hipersensibilidad con manifestaciones alérgicas.

Precauciones

Si usted es alérgico a las penicilinas tenga precaución con el empleo de este medicamento y suspenda su aplicación ante cualquier manifestación de intolerancia comunicando al médico rápidamente para que evalúe la reacción y, si procede, cambie el tratamiento.

Modo de Conservación

Herméticamente cerrado, en posición vertical y en refrigeración entre 2°C y 8°C. Tenga el colirio a temperatura ambiente el menor tiempo posible.

Caducidad

Tenga en cuenta que cuando se abre un nuevo frasco de colirio, su uso no debe extenderse por más de 4 semanas. Por lo tanto, una vez concluido el tratamiento, deseche el producto.

Número del libro recetario

Mantenga los medicamentos lejos de la vista y alcance de los niños
--

1.4.- MEJORAS.

La preparación de las formulaciones de Cefuroxima partiendo de materia prima certificada estéril facilita las operaciones de preparación y se puede ajustar la osmolaridad de modo más eficiente.

Las pruebas realizadas en nuestras preparaciones en el tiempo respecto a tiempo cero nos dan unas estabilidades mucho más largas en el tiempo que las publicadas.

2.- CEFTAZIDIMA

2.1.- FORMULACIONES PUBLICADAS

2.1.1.- CEFTAZIDIMA Colirio 50mg/ml (5%) (Barcelos Souza 2008)⁽³³⁾

Componentes:

CEFTAZIDIMA 1g Inyectable

Solución de Cloruro sódico al 0,9% csp 20ml

Método de elaboración:

Calcular la cantidad requerida de cada componente de la formulación para el total de la preparación. Este producto debe ser preparado en área controlada para reducir la introducción, crecimiento o retención de contaminantes en su interior. En campana de flujo laminar (CFL), mezclar asépticamente los componentes de la preparación, filtrar por filtro de 0,22 micras en envase de plástico ámbar. Rotular Uso Oftálmico.

Caducidad:

4 días

Conservación. Caducidad

Conservar en frío.

Referencia:

(Achach, K. 1999)

2.1.2.- CEFTAZIDIMA Colirio 50mg/ml (5%) (Barcelos Souza

2008)⁽³³⁾

Componentes:

CEFTAZIDIMA 500 mg Inyectable

Lágrimas artificiales Tears Naturale® 10ml

Método de elaboración:

Calcular la cantidad requerida de cada componente de la formulación para el total de la preparación. Este producto debe ser preparado en área controlada para reducir la introducción, crecimiento o retención de contaminantes en su interior. En campana de flujo laminar (CFL), disolver los componentes de la formulación. Reconstituir un vial de Cefotaxima 1g con 3ml de agua de destilada para inyectables. Quitar 6,5ml del colirio Tears Naturale® de lágrimas artificiales y añadir 1,5ml de la solución reconstituida de Cefotaxima. Envasar en el mismo frasco de colirio de las lágrimas Tears Naturale®

Caducidad:

15 días

Conservación. Caducidad

Conservar refrigerado

Referencia:

(Alonso Herreros, JM. 2003)

2.1.3.- CEFTAZIDIMA Colirio 50mg/ml (5%) (Barcelos Souza 2008)⁽³³⁾

Componentes:

CEFTAZIDIMA 500 mg Inyectable

Agua Para Inyección 1,5 ml

Lágrimas artificiales 8,5 ml

Método de elaboración:

Calcular la cantidad requerida de cada componente de la formulación para el total de la preparación. Este producto debe ser preparado en área controlada para reducir la introducción, crecimiento o retención de contaminantes en su interior. En campana de flujo laminar (CFL), disolver los componentes de la formulación. Reconstituir un vial de Cefotaxima 1g con 3ml de agua de destilada para inyectables. Quitar 6,5ml del frasco de lágrimas artificiales y añadir 1,5ml de la solución reconstituida de Cefotaxima. Envasar en el mismo frasco de colirio de las lágrimas artificiales.

Caducidad:

17 días

Conservación. Caducidad

Conservar refrigerado

Referencia:

(Oftalmología en <http://sefh.interguías.com>)

2.1.4.- CEFTAZIDIMA Colirio 50mg/ml (5%) (Barcelos Souza 2008)⁽³³⁾

Componentes:

CEFTAZIDIMA 1g Inyectable

Cloruro sódico al 0,9% csp 20ml

Método de elaboración:

Calcular la cantidad requerida de cada componente de la formulación para el total de la preparación. Este producto debe ser preparado en área controlada para reducir la introducción, crecimiento o retención de contaminantes en su interior. En campana de flujo laminar (CFL), mezclar los componentes de la formulación, filtrando a través de una membrana de 0,22 micras. Envasar en frasco de plástico ámbar a concentración de 5% (50mg/ml). Uso oftálmico.

Conservación y Caducidad:

60 días congelado a -60°C

30 días refrigerados

4 días refrigerados después de la apertura del envase.

Referencia:

(Saint-Lorant, 2004)

2.1.5.- CEFTAZIDIMA Colirio 50mg/ml (5%) (Alonso Herreros 2003)⁽¹³⁾

Componentes:

CEFTAZIDIMA 1g Vial (Fortam®, Kefamin®)

Lágrimas artificiales Tears Naturale® 10ml

API

Método de elaboración:

Añadir al vial de Ceftazidima 4,4 ml de API. Agitar y mantener una aguja clavada en el vial para ventilarlo y evitar la sobre presión del dióxido de carbono que se forma durante la reconstitución. Mantener presión negativa en el vial durante toda la manipulación. Extraer del frasco de lágrimas artificiales 2,5 ml (dejando 7,5 ml en el interior), usando una aguja de insulina (25G o menor). Introducir la aguja a través del orificio cuentagotas de las lágrimas artificiales. Debe introducirse sin excesiva presión para evitar que aumente el diámetro del orificio (podría aumentar el tamaño de la gota) y que partículas de plástico caigan al interior del medicamento. Sin retirar la aguja de insulina, tomar 2,5 ml de la Ceftazidima inyectable y añadirla al frasco de lágrimas artificiales. Agitar, cerrar, proteger de la luz y etiquetar.

Caducidad:

15 días, aunque no se recomienda su uso después de 7 días después de su primera utilización.

Conservación. Caducidad

Conservar refrigerado protegido de la luz.

Referencia:

(Roca M et al. 1991)

2.1.6.- CEFTAZIDIMA Intravítrea 2mg/0,1ml (Alonso Herreiros 2003)⁽¹³⁾**Componentes:**

CEFTAZIDIMA 1g Vial (Fortam®, Kefamin®)

Suero Salino Fisiológico (SF)

API

Método de elaboración:

Añadir al vial de Ceftazidima 9,4 ml de API. Agitar y mantener una aguja clavada en el vial para ventilarlo y evitar la sobre presión del dióxido de carbono que se forma durante la reconstitución. Mantener presión negativa en el vial durante toda la manipulación. Tomar 2ml del vial reconstituido en una jeringa de 10ml. Completar hasta el volumen de la jeringa con SSF. Agitar y llenar a través de un filtro de 5 micras una jeringa de 0,5ml. Purgar, ajustar el volumen, cerrar, proteger de la luz y etiquetar.

Observaciones:

Al reconstituir la Ceftazidima se obtiene mayor volumen que del disolvente añadido (aproximadamente 0,6 ml/g de antibiótico). También se forma dióxido de carbono que debe eliminarse durante la preparación. Es conveniente avisar al personal que administre la inyección intravítrea de la posibilidad de que todo el gas no haya sido eliminado.

Caducidad:

24 horas

Conservación. Caducidad

Conservar refrigerado protegido de la luz.

Referencias:

(Lim Ji, 1992) (Donahue SP, 1994)

2.1.7.- CEFTAZIDIMA Subconjuntival 200mg/0,5ml (Alonso Herreros 2003)⁽¹³⁾

Componentes:

CEFTAZIDIMA 1g Vial (Fortam®, Kefamin®)

API

Método de elaboración:

Añadir al vial de Ceftazidima 1,9 ml de API. Agitar y mantener una aguja clavada en el vial para ventilarlo y evitar la sobre presión del dióxido de carbono que se forma durante la reconstitución. Mantener presión negativa en el vial durante toda la manipulación. Agitar y llenar a través de un filtro de 5 micras una jeringa de 1ml. Purgar, ajustar el volumen, cerrar, empaquetar como producto estéril y proteger como producto estéril y etiquetar.

Observaciones:

Al reconstituir la Ceftazidima se obtiene mayor volumen que del disolvente añadido (aproximadamente 0,6 ml/g de antibiótico). También se forma dióxido de carbono que debe eliminarse durante la preparación. Es conveniente avisar al personal que administre la subconjuntival de la posibilidad de que todo el gas no haya sido eliminado.

Caducidad:

4 horas (Alonso Herreros 2003)

Conservación. Caducidad

Conservar refrigerado protegido de la luz.

Referencias:

(Clements DB, 1987)

2.2.- EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES PUBLICADAS DE CEFTAZIDIMA**1. Identificación: composición, forma farmacéutica**

La identificación es correcta en todas las fórmulas

2. Métodos de elaboración

En todas las preparaciones se utiliza como materia prima la especialidad inyectable.

Para la preparación de colirios Barcelos Souza propone cuatro formulaciones de la misma concentración de Cefotaxima disuelta en API, API con lágrimas artificiales y en Suero Fisiológico. Alonso Herreros propone lágrimas artificiales. Los dos autores reutilizan el envase de la especialidad (lágrimas) para envasar el colirio de Cefotaxima.

Las formas inyectables intravítrea y subconjuntival (Alonso Herreros) se preparan por dilución directa del liofilizado con API mientras que el inyectable intravítreo se prepara con suero salino fisiológico. El método de elaboración es confuso pues aunque indica mantener clavada una aguja para ventilar el vial más tarde indica mantener presión negativa en el vial (¿?) durante la elaboración. Aunque se supone que todo el proceso se realiza en CFL y con una materia prima liofilizada exenta de partículas utiliza filtración clarificante a través de filtros de 5 micras sin especificar el motivo.

3. Control analítico

No especifica

4. Material acondicionamiento

Propone reutilizar el envase de las lágrimas artificiales (especialidad)

5. Condiciones conservación

Correcto

6. Caducidad

La caducidad de las formulaciones es variable según cada autor. Oscilan entre 4, 15, 17 y 30 días refrigerado y 60 días congelado a -60°C

7. Información al paciente o profesional

En las formas inyectables hay recomendaciones de administración para el profesional.

2.3.- FORMULACIONES PROPUESTAS

2.3.1.- CEFTAZIDIMA 2mg/0,1ml Inyectable Oftálmico

Método de Elaboración y Control (RD175/2001)

Identificación: nombre, composición y forma farmacéutica

Ceftazidima pentahidrato	200 mg
--------------------------	--------

Carbonato de sodio c.s.	25 mg
-------------------------	-------

API	c.s. 10 ml
-----	------------

Método de elaboración. Esterilización

1.-Pesar y medir los componentes de la fórmula

2.-Disolver la Ceftazidima en 10ml de una solución de API con Carbonato de sodio al 0,25% esterilizado previamente. Ajustar el pH=5,0 a 8,0. Ajustar el pH con la mínima cantidad de tampón citrato si es necesario teniendo en cuenta la elevación de la Osmolaridad. Medir en osmómetro.

3.-Distribuir en jeringas estériles especiales para oftalmología de 1ml cargadas con 0,3ml. En caso de utilizar Ceftazidima no estéril realizar la carga de la jeringa a través de un filtro esterilizante de 0,22 micras de diámetro de poro.

4.-Taponar la jeringa con tapón estéril Baxa código 66025A.

5.-Emblistar en sobre de jeringas Amcor código 311250/520 Wiew-Pack. Adjuntar una aguja estéril de 32G.

4.-Etiquetado

Aspecto

Solución transparente exenta de partículas.

Material acondicionamiento

Primario: Jeringa estéril con tapón hermético estéril.

Secundario: Blister cerrado en CFL de sala estéril.

Condiciones conservación

Congelar a -24°C

Estabilidad Química:

En los ensayos por espectroscopia UV/VIS a diferentes tiempos la estabilidad es buena durante 15 días refrigerado entre 2°C a 8°C y de

tres meses congelado a -20°C . A temperatura ambiente la estabilidad es muy corta ya que aparece coloración amarilla a las 8 horas con degradación.

Estabilidad Física: Mantenido congelado o refrigerado no hay cambios de coloración en los tiempos ensayados.

Caducidad

Bibliográfica:

24 horas (Alonso Herreros 2003)⁽¹³⁾

30 meses a -20°C (Trissel's)⁽²⁴⁷⁾

Propuesta: La estabilidad encontrada por nosotros es de 15 días refrigerado y de tres meses congelado a -20°C

2.3.2.- CEFTAZIDIMA 50mg/ml Colirio

Método de Elaboración y Control (RD175/2001)

Identificación: nombre, composición y forma farmacéutica

CEFTAZIDIMA 500 mg

Tampón citrato cs pH=5,0 a 8,0

API c.s.p. 10 ml

Método de elaboración. Esterilización

1.-Pesar y medir los componentes de la fórmula

2.-Disolver la Ceftriaxona en una parte de Agua Para Inyección. Ajustar el pH entre 5,0 a 8,0 con tampón citrato. Medir la osmolaridad. Si es necesario ajustar la osmolaridad a 300mOsm/Kg

con solución de dextrosa al 5% o con suero salino al 0,9%. Completar con API.

3.-Filtrar por filtro esterilizante de 0,22 μm directamente en el envase estéril de colirios.

5.-Etiquetado del envase primario

6.-Acondicionado secundario

Aspecto. Control Calidad

Solución clara y límpida.

Control de pH que debe estar entre 5,0 y 8,0.

Material acondicionamiento

Primario: Envase de colirios estéril

Secundario: Caja de cartón de colirios

Condiciones conservación:

En refrigerador a 3°C-8°C durante 15 días

Congelado a -24°C tres meses

Estabilidad Química: En los ensayos por espectroscopia UV/VIS a diferentes tiempos la estabilidad es buena durante 15 días refrigerado entre 2°C a 8°C y de tres meses congelado a -20°C. A temperatura ambiente la estabilidad es muy corta ya que aparece coloración amarilla a las 8 horas con degradación.

Estabilidad Física: No hay cambios de coloración en los tiempos estudiados. No hay aparición de precipitados o cristalización.

A temperatura ambiente aparece coloración amarilla en 8 horas.

Caducidad

Bibliográfica:

4 días (Barcelos Souza 2008)

15 días (Barcelos Souza 2008)

60 días congelado a -60°C (Saint-Lorant, 2004)

30 días refrigerado (Saint-Lorant, 2004)

4 días refrigerado después de la apertura del envase. (Saint-Lorant, 2004)

15 días refrigerado (Alonso Herreros 2003)

Propuesta: La estabilidad propuesta es de 15 días refrigerado y 90 días congelado a -20°C

Información al Paciente

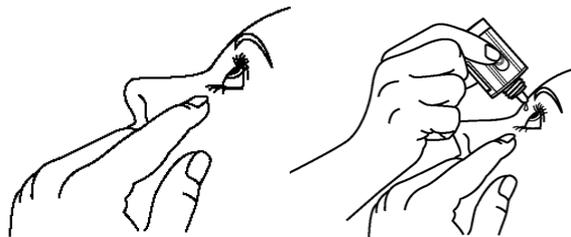
Este medicamento ha sido preparado especialmente para usted por prescripción de su médico oftalmólogo para tratar la enfermedad ocular que usted padece, por lo que es de USO INDICADO por su médico y no debe darlo a otras personas aunque tengan sus mismos síntomas.

¿Como debe utilizar este medicamento?

Manipular los colirios con las manos limpias: Recuerde que las manos suelen ser el vehículo que mayor cantidad de gérmenes transporta de un sitio a otro, ya que son nuestros instrumentos de contacto con las cosas.

Una vez lavadas las manos, abra el frasco de colirio. Mire hacia arriba y con una mano tire suavemente de l párpado inferior hacia abajo y con la otra mano eche una gota de l colirio en el saco conjuntival. Tenga en cuenta que al ser un gel caerá una gota más grande que si fuera líquido. El gotero del frasco no debe tocar los párpados, sino que la gota debe dejarse caer desde arriba.

No cierre lo párpados y oprima liger amente el lagrimas para evitar el drenaje de las lágrimas durante un minuto. Una vez utilizado el producto y hasta tanto concluya el tratamiento, el envase debe cerrarse cuidadosamente y mantenerse en un lugar fresco y seco.



Instrucciones complementarias

Durante unos momentos tendrá una sensación visual de “nube” debido a la lentitud del medicamento en drenar por el conducto naso lagrimal, pero no tiene importancia. Procure no manejar maquinaria o conducir hasta pasados unos minutos.

En caso de necesitar el uso de otro colirio, deje pasar por lo menos 10 minutos entre una y otra aplicación.

Si usted usa lentes de contacto debe colocarlas al menos 15 minutos después de haberse instilado las gotas correspondientes en el ojo. No aplique los colirios con las lentes puestas.

¿Cuándo no debe usar este medicamento?

En caso de intolerancia a Cefalosporinas.

No aplicar conjuntamente con colirios de Vancomicina.

Efectos adversos

No se conocen.

Precauciones

Si utiliza lentes de contacto deberá retirarlas antes de la aplicación del producto y esperar de 10-15 min. antes de volver a colocarlas.

Modo de Conservación

Herméticamente cerrado y en frigorífico a temperatura menor de 8°C.

Caducidad

Tenga en cuenta que cuando se abre un nuevo frasco de colirio, su uso no debe extenderse por más de 4 semanas. Por lo tanto, una vez concluido el tratamiento, deseche el producto.

Número del libro recetario

Mantenga los medicamentos lejos de la vista y alcance de los niños
--

2.4.- MEJORAS

La preparación de las formulaciones de Cef tazidima partiendo de materia prima certificada estéril facilita las operaciones de preparación y se puede ajustar la osmolaridad de modo más eficiente.

Las pruebas realizadas en nuestras preparaciones en el tiempo respecto a tiempo cero nos dan unas estabilidades mucho más largas en el tiempo que las publicadas.

3.-CEFAZOLINA

3.1.- FORMULACIONES PUBLICADAS

3.1.1.- CEFAZOLINA 50mg/ml Colirio (Alonso Herreros 2003)⁽¹³⁾

Composición:

CEFAZOLINA Intravenosa Vial 2g

API	5ml
SF	CS

Método de elaboración:

Reconstituir la cefazolina 2g con 5ml de API. Añadir 8,5ml de SF en un frasco de colirio estéril. Añadir a través de un filtro de 5micras, 1,5ml de la solución de Cefazolina reconstituida. Debe saturarse el filtro y la aguja con la solución del antibiótico antes de medir el volumen a añadir. Envasar protegido de la luz, etiquetar, conservar en nevera.

Conservación:

Conservar protegido de la luz y en nevera.

Caducidad: No se recomienda su uso después de 5 días de su primera utilización, aunque mantenga la actividad al menos 28 días.

Referencias:

(Bowe BE et al. 1991) (Alonso JM. 1997)¹³

3.1.2.-CEFAZOLINA 50mg/ml Colirio (IJPC,V-5 N°4, 2001)

Composición:

Cefazolina sódica 350 mg

Thimerosal 2 mg

0.9% Sodium chloride injection qs 100 mL

Método de elaboración:

Nota: Esta solución debe ser preparada en ambiente estéril con técnicas asépticas de preparación validadas

Calcular las cantidades requeridas de cada ingrediente para el total a preparar. Pesar y medir cada ingrediente.

Disolver la cefazolina sódica y el timerosal en unos 90ml de suero salino fisiológico (0,9%) para inyección. Añadir suficiente suero salino hasta completar los 100ml.

Realizar filtración esterilizante con filtro de 0,2 micras directamente en envases estériles de colirio. Etiquetar.

Conservación

Almacenar en refrigerador.

Etiquetado

Uso oftálmico

No usar si se observan precipitados

Caducidad

5 días desde la preparación.

Control de calidad

Controles de esterilidad.

Volumen final

pH entre 4,5 a 8,0

Referencias

(USPXXIV/NF19, 1999) (Mandell-Brown, 1984) (Lesar, TS. 1985)
(Rubinfeld, RS. 1989) (Leiwobits, HM. 1991) (Joose, MV. 1992)
(Hyndiuk, RA. 1996) (McEvoy, GK. 2001) (Kibbe, A. 2000) (Cable,
CG. 2000)

3.2.- EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES PUBLICADAS DE CEFAZOLINA

1. Identificación: composición, forma farmacéutica

La identificación es correcta en todas las fórmulas

2. Métodos de elaboración

En todas las preparaciones se utiliza como materia prima la especialidad inyectable.

Aunque se supone que todo el proceso se realiza en CFL y con una materia prima liofilizada exenta de partículas, utiliza filtración clarificante a través de filtros de 5 micras sin especificar el motivo.

3. Control Calidad

Alonso Herreros: No especifica

IJPC: Correcto

4. Material acondicionamiento

Correcto

5. Condiciones conservación

Correcto

6. Caducidad

Alonso Herreros propone 28 días y 5 días una vez abierto.

IJPC: Propone 5 días

7. Información al paciente o profesional

No existe información al paciente

Mantenga los medicamentos lejos de la vista y alcance de los niños
--

3.3.- FORMULACIONES PROPUESTAS

3.3.1.- CEFAZOLINA 50mg/ml Colirio

Identificación: nombre, composición y forma farmacéutica

Cefazolina sódica 5 %

Tampón citrato cs pH=4,0 a 6,0

Timerosal 0,2 mg

API csp 10ml

Método de elaboración

1.-Pesar y medir los componentes de la fórmula. Tener en cuenta que la Cefazolina sódica tiene un Equivalente en Cefazolina Base de 1,05

2.-Disolver la Cefazolina en una parte de API. Medir el pH que deberá estar entre pH=4,0 a 6,0. Ajustar si es necesario con la mínima cantidad de tampón citrato.

3.-Filtrar por filtro esterilizante de 0,2 micras directamente en el envase.

4.-Etiquetado

5.-Acondicionado secundario

Aspecto. Control Calidad

Solución clara y límpida. Con pH=4,0 a 6,0

Material acondicionamiento

Primario: Envase colirios estéril con tapón gotero

Secundario: Caja de cartón de colirios

Condiciones conservación

Mantener refrigerado a 2°C-8°C y protegida de la luz

Estabilidad Química: En los ensayos por espectroscopia UV/VIS la estabilidad del colirio refrigerado a unos 4°C es de 20 días con una pérdida del 5%.

En las muestras congeladas la estabilidad es de 3 meses. En las muestras mantenidas a temperatura ambiente de 25°C hay una pérdida del 16% de Cefazolina en 48 horas.

Estabilidad Física: No hay cambios de coloración. No hay aparición de precipitados o cristalización durante el tiempo del estudio.

Caducidad

Bibliográfica:

24 horas a temperatura ambiente

14 días en frigorífico

Propuesta: La estabilidad propuesta es de 12 horas a temperatura ambiente, 20 días refrigerado entre 2°C y 8°C y 3 meses congelado a -20°C

Información al Paciente

Este medicamento ha sido preparado especialmente para usted por prescripción de su médico oftalmólogo o para tratar la patología ocular que usted padece, por lo que es de USO INDICADO por su médico y no debe darlo a otras personas aunque tengan sus mismos síntomas.

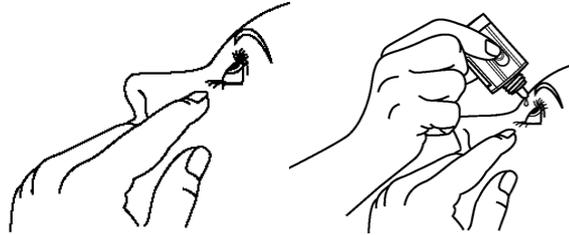
¿Como debe utilizar este medicamento?

Manipular los colirios con las manos limpias: Recuerde que las manos suelen ser el vehículo que mayor cantidad de gérmenes transporta de un sitio a otro, ya que son nuestros instrumentos de contacto con las cosas.

Una vez lavadas las manos, abra el frasco de colirio. Mire hacia arriba y con una mano tire suavemente de l párpado inferior hacia abajo y con la otra mano eche una gota de l colirio en el saco conjuntival. Tenga en cuenta que al ser un gel caerá una gota más grande que si fuera líquido. El gotero del frasco no debe tocar los párpados, sino que la gota debe dejarse caer desde arriba.

No cierre lo párpados y oprima ligeramente el lagrimas para evitar el drenaje de las lágrimas durante un minuto. Una vez utilizado el

producto y hasta tanto concluya el tratamiento, el envase debe cerrarse cuidadosamente y mantenerse en un lugar fresco y seco.



Instrucciones complementarias

Procure no manejar maquinaria o conducir hasta pasados unos minutos de la aplicación del colirio.

En caso de necesitar el uso de otro colirio, deje pasar por lo menos 10 minutos entre una y otra aplicación.

Si usted usa lentes de contacto debe colocarlas al menos 15 minutos después de haberse instilado las gotas correspondientes en el ojo. No aplique los colirios con las lentes puestas.

¿Cuándo no debe usar este medicamento?

Cuando tenga alergia a Penicilinas y/o Cefalosporinas o fenómenos de intolerancia.

Efectos adversos

No se conocen.

Precauciones

Si utiliza lentes de contacto deberá retirarlas antes de la aplicación del producto y esperar de 10-15 min. antes de volver a colocarlas.

Modo de Conservación

Herméticamente cerrado y en frigorífico

Caducidad

Tenga en cuenta que cuando se abre un nuevo frasco de colirio, su uso no debe extenderse por más de 4 semanas. Por lo tanto, una vez concluido el tratamiento, deseche el producto.

Número del libro recetario

Mantenga los medicamentos lejos de la vista y alcance de los niños

3.4.- MEJORAS

La preparación de las formulaciones de Cefazolina partiendo de materia prima certificada estéril facilita las operaciones de preparación y se puede ajustar el pH y la osmolaridad de modo más eficiente.

Las pruebas realizadas en nuestras preparaciones en el tiempo respecto a tiempo cero nos dan unas estabilidades más largas en el tiempo que las publicadas a unque a temperatura ambiente la pérdida porcentual producida es mucho mayor.

4.- VANCOMICINA

4.1.- FORMULACIONES PUBLICADAS

4.1.1.-VANCOMICINA 50mg/ml Colirio (Alonso Herreros 2003)⁽¹³⁾

Composición:

VANCOMICINA 500mg vial Liofilizado

Lágrimas artificiales Tears Humectante® / API

Método de elaboración:

Reconstituir la Vancomicina con 2ml de API agitar vigorosamente. Acoplar una aguja de insulina (25G o menor) a una jeringa de 20ml. Introducir la aguja a través del orificio cuentagotas de las lágrimas artificiales. Debe introducirse sin excesiva presión para que aumente el diámetro del orificio (podría aumentar el tamaño de la gota), y que partículas de plástico caigan al interior del medicamento. Vaciar el frasco totalmente. Sin retirar la aguja, separar la jeringa de 20ml y desechar su contenido hasta que queden 8ml de lágrimas. Añadir los 8ml de lágrimas al vial de Vancomicina y agitar hasta la total disolución del antibiótico. Acoplar un filtro de 5 micras a una jeringa de 10ml vacía. Tomar todo el contenido del antibiótico a través del filtro. Separar el filtro, acoplar la jeringa a la aguja del frasco cuentagotas y pasar todo el contenido del antibiótico al frasco original de las lágrimas artificiales. Cerrar, agitar y etiquetar.

Conservación:

Conservar protegido de la luz y en nevera.

Caducidad: Aunque los autores (Moreno S, 1996) (Lina CP et al. 1999) calculan una estabilidad de 45 días, parece prudente no emplearlo después de 7 días de su primera utilización. (Alonso Herreros 2003)

Referencias:

(Moreno S, 1996) (Lina CP et al. 1999)

Observaciones:

Evitar la administración conjunta con colirios de cefalosporinas. Desde hace tiempo se han descrito los problemas de solubilidad de la Vancomicina en algunos tipos de lágrimas artificiales. (Osborn E, et al. 1976). Los autores de esta preparación refieren una incompatibilidad con Dacrolux® posiblemente por la presencia de Tween® 80 en la composición. En la bibliografía también aparecen referencias a la preparación de un colirio de Vancomicina 50mg/ml utilizando glucosa al 5% como excipiente en lugar de lágrimas artificiales, con una caducidad de 28 días en nevera, aunque sin datos de pH y osmolaridad.

4.1.2.-VANCOMICINA 25 - 50mg/ml Colirio (Barcelos Souza , 2008)⁽³³⁾

Composición:

VANCOMICINA HCl 500mg

Cloruro de sodio 0,9% csp

Método de elaboración:

Calcular la cantidad requerida de cada componente de la formulación para el total de la preparación. Este producto debe ser preparado en área controlada para reducir la introducción, crecimiento o retención de contaminantes en su interior. En campana de flujo laminar (CFL), mezclar asépticamente los componentes de la formulación. Diluir en suero fisiológico (SF) filtrando a través de una membrana de 0,22 micras. Envasar en frasco de plástico opaco estéril a concentración de 5% (50mg/ml). Uso oftálmico.

Conservación:

Refrigerado

Caducidad:

4 días (Barcelos Souza, 2008)

Referencias:

(Achach, K. 1999)

4.1.3.- VANCOMICINA 31mg/ml Colirio (Barcelos Souza, 2008)⁽³³⁾**Composición:**

VANCOMICINA	500mg	1
API		5 ml
Lágrimas artificiales		15 ml

Método de elaboración:

Calcular la cantidad requerida de cada componente de la formulación para el total de la preparación. Este producto debe ser preparado en área controlada para reducir la introducción, crecimiento o retención de contaminantes en su interior. En campana de flujo laminar (CFL), reconstituir la vancomicina con 5ml de API. Retirar 4,6 ml de lágrimas artificiales del envase de colirio y descartar 4,6ml de la solución de Vancomicina usando una jeringa estéril de polipropileno. Conectar un filtro esterilizante de 0,22 micras a la jeringa. Transferir al frasco de lágrimas artificiales la concentración de 31mg/ml de Vancomicina. Uso oftálmico.

Conservación:

A temperatura ambiente o refrigerado.

Caducidad:

7 días a temperatura ambiente (Barcelos Souza, 2008)

21 días en refrigerador (Barcelos Souza, 2008)

Referencias:

(Jew, R. 2003)

4.1.4.-VANCOMICINA 31mg/ml Colirio (Barcelos Souza, 2008)⁽³³⁾**Composición:**

VANCOMICINA 500mg 460 mg

Lágrimas artificiales 15 ml

Método de elaboración:

Calcular la cantidad requerida de cada componente de la formulación para el total de la preparación. Este producto debe ser preparado en área controlada para reducir la introducción, crecimiento o retención de contaminantes en su interior. En campana de flujo laminar (CFL), reconstituir Vancomicina 500 con 5ml de API. Retirar 4,6 ml de lágrimas artificiales del envase de colirio y descartar 4,6ml de la solución de Vancomicina usando una jeringa estéril de polipropileno. Transferir al mismo frasco de colirio de lágrimas artificiales la concentración de 31mg/ml (3,1%) de Vancomicina. Uso oftálmico.

Conservación:

A temperatura ambiente o refrigerado.

Caducidad:

7 días a temperatura ambiente

10 días en refrigerador

Referencias:

(OFTALMOLOGIA: Disponible en: <http://sefh.interguias.com>)

4.1.5.- VANCOMICINA 25 - 50mg/ml Colirio (Oliv eira Batistuzzo 2006)⁽¹⁷⁶⁾

Composición:

VANCOMICINA 2,5 – 5%

Vehículo csp

Método de elaboración:

NO INDICA

Conservación:

NO INDICA

Caducidad:

NO INDICA

Referencias:

NO INDICA

Observaciones:

Pueden provocar irritación, principalmente en ojos inflamados. Existe un consenso internacional para usar la Vancomicina como última

opción terapéutica, debido a la aparición de cepas multi-resistentes de *Staphylococcus aureus*.

4.2.- EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES PUBLICADAS DE VANCOMICINA

1. Identificación: composición, forma farmacéutica

La identificación es correcta en todas las fórmulas

2. Métodos de elaboración

En todas las preparaciones se utiliza como materia prima la especialidad inyectable.

Aunque se supone que todo el proceso de preparación se realiza en CFL y con una materia prima estéril, liofilizada y exenta de partículas, Alonso Herreros utiliza filtración clarificante sin indicar el motivo. Barcelos Souza utiliza filtración esterilizante aún partiendo de materias primas estériles. Oliveira Batistuzzo no indica método de elaboración.

3. Control analítico

No indican

4. Material acondicionamiento

No indican

5. Condiciones conservación

Correcto

6. Caducidad

4.-Añadir la solución de Povidona al 5%

5.-Completar con Suero Glucosado al 5% hasta volumen final.

6.-Filtrar por filtro esterilizante de 0,22 μm directamente en el envase estéril de colirios

7.-Etiquetado

8.-Acondicionado secundario

Aspecto. Control Calidad

Solución límpida de ligero color salmón.

Control de pH=5,0 a 6,0

Material acondicionamiento

Primario: Frasco estéril de colirio

Secundario: Caja cartón/Blister

Condiciones conservación

Estabilidad Química: En los ensayos por espectroscopia UV/VIS la estabilidad es de 30 días en refrigerador a temperatura entre 2°C y 8°C. y de 10 días a temperatura ambiente. Los análisis en muestras tras congeladas a -20°C a los tres meses no evidencia pérdida de Vancomicina.

Estabilidad Física: No hay cambios de coloración después de 30 días en frigorífico. No hay aparición de precipitados o cristalización.

Caducidad

Bibliográfica:

4 días (Barcelos Souza, 2008)

7 días a temperatura ambiente (Barcelos Souza, 2008)

21 días en refrigerador (Barcelos Souza, 2008)

Aunque los autores (Moreno S, 1996) (Lin CP et al. 1999) calculan una estabilidad de 45 días, parece prudente no emplearlo después de 7 días de su primera utilización. (Alonso Herreros, 2003)

45 días en frigorífico (Trissel's)

Propuesta: La estabilidad propuesta es de 30 días en frigorífico, 10 días a temperatura ambiente y 3 meses congelado a -20°C

Información al Paciente

Este medicamento ha sido preparado especialmente para usted por prescripción de su médico oftalmólogo para tratar el derrame sanguíneo ocular que usted padece, por lo que es de USO INDICADO por su médico y no debe darlo a otras personas aunque tenga en sus mismos síntomas.

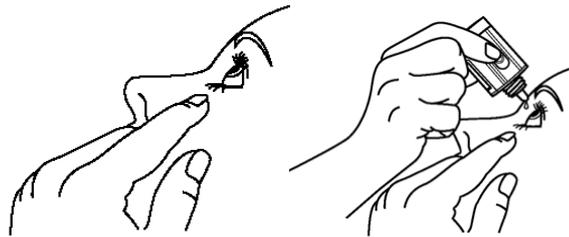
¿Como debe utilizar este medicamento?

Manipular los colirios con las manos limpias: Recuerde que las manos suelen ser el vehículo que mayor cantidad de gérmenes transporta de un sitio a otro, ya que son nuestros instrumentos de contacto con las cosas.

Una vez lavadas las manos, abra el frasco de colirio. Mire hacia arriba y con una mano tire suavemente del párpado inferior hacia abajo y con la otra mano eche una gota del colirio en el saco conjuntival. Tenga en cuenta que al ser un gel caerá una gota más grande que si

fuera líquido. El gotero del frasco no debe tocar los párpados, sino que la gota debe dejarse caer desde arriba.

No cierre los párpados y oprima ligeramente los lagrims para evitar el drenaje de las lágrimas durante un minuto. Una vez utilizado el producto y hasta tanto concluya el tratamiento, el envase debe cerrarse cuidadosamente y mantenerse en un lugar fresco y seco.



Instrucciones complementarias

Procure no manejar maquinaria o conducir hasta pasados unos minutos.

En caso de necesitar el uso de otro colirio, deje pasar por lo menos 10 minutos entre una y otra aplicación.

Si usted usa lentes de contacto debe colocarlas al menos 15 minutos después de haberse instilado las gotas correspondientes en el ojo. No aplique los colirios con las lentes puestas.

¿Cuándo no debe usar este medicamento?

No hay referidos fenómenos de intolerancia.

Efectos adversos

No se conocen.

Puede sentir un ligero escozor durante unos segundos.

Modo de Conservación

Herméticamente cerrado y en refrigeración a 2°C-8°C. Se puede congelar.

Tenga en cuenta que cuando se abre un nuevo frasco de colirio, su uso no debe extenderse por más de 4 semanas. Por lo tanto, una vez concluido el tratamiento, deseche el producto.

Número del libro recetario:

Mantenga los medicamentos lejos de la vista y alcance de los niños
--

4.4.- MEJORAS

La preparación de las formulaciones de Vancomicina partiendo de materia prima certificada estéril facilita las operaciones de preparación y se puede ajustar el pH y la osmolaridad de modo más eficiente.

El mejor control del pH mejora la comodidad de uso ya que la Vancomicina disuelta tiene un pH ácido que es irritante y si se eleva mucho pierde estabilidad

Las pruebas realizadas en nuestras preparaciones en el tiempo respecto a tiempo cero nos dan unas estabilidades mucho más largas en el tiempo que las publicadas.

5.- ACETIL CISTEÍNA

5.1.- FORMULACIONES PUBLICADAS

5.1.1.- ACETILCISTEINA 100mg/ml Colirio (Alonso Herreros 2003)⁽¹³⁾

Componentes:

ACETILCISTEÍNA ampollas 300 mg (FLUMIL®)

Método de elaboración:

Tomar el contenido de 3 ampollas de Flumil® en una jeringa de 10ml. Colocar un filtro de 5micras, saturarlo con el contenido de la jeringa y pasarlo a un frasco de colirio de vidrio topacio previamente esterilizado. Tapar y etiquetar.

Caducidad:

24 horas aunque alguna bibliografía le da estabilidad de 96 horas.

Conservación. Caducidad

Conservar protegido de la luz y en nevera.

Referencias:

(Evans et al. 1972)

5.1.2.- ACETILCISTEINA 150mg/ml Colirio (Alonso Herreros 2003)⁽¹³⁾

Componentes:

ACETILCISTEÍNA

API

NaOH 0,1N

HCl 0,1N

Método de elaboración:

Tarar una balanza de precisión con el cuerpo de una jeringa de 50ml.

Pesar en su interior 7,5g de Acetilcisteína. Poner el émbolo y tomar 40ml de API. Agitar hasta su disolución. Comprobar el pH con papel indicador (entre 6, y 7,5) Ajustar, en caso necesario, añadiendo por el cono de la jeringa, gota a gota, hidróxido sódico o ácido clorhídrico. Completar el volumen hasta 50ml con API. Pasar el contenido de la jeringa, a través de un filtro de 0,22 micras, a un frasco de colirio estéril. Cerrar y etiquetar.

Caducidad:

24 horas aunque alguna bibliografía le da estabilidad de 96 horas.

Conservación. Caducidad

Conservar protegido de la luz y en nevera.

Referencias:

(Evans et al. 1972) (Acetylcysteine IJPC, 1998)

5.1.3.- ACETILCISTEÍNA 200mg/ml Colirio (Alonso Herreros 2003)⁽¹³⁾**Componentes:**

ACETILCISTEÍNA Vial Flumil Antídoto®

Método de elaboración:

Tomar el contenido de 1 vial de Flumil Antídoto en una jeringa de 10ml. Colocar un filtro de 5micras, saturarlo con el contenido de la jeringa y pasarlo a un frasco de colirio estéril. Cerrar y etiquetar.

Caducidad:

24 horas aunque alguna bibliografía le da estabilidad de 96 horas.

Conservación. Caducidad

Conservar protegido de la luz y en nevera.

Referencias:

(Evans et al. 1972)

5.1.4.- ACETILCISTEINA 5% - 15% Colirio (Oliveira Batistuzzo, 2006)⁽¹⁷⁶⁾**Componentes:**

Acetilcisteina	5 - 15 %
Metilcelulosa	0,35 %
Vehículo	csp

Método de elaboración:

NO INDICA

Caducidad:

NO INDICA

Conservación. Caducidad

NO INDICA

Referencias:

NO INDICA

5.1.5.-ACETILCISTEINA 100-200mg/ml Colirio (Barcelos Souza, 2008)⁽³³⁾

Composición:

ACETILCISTEINA 20% Inyect. 7,5 ml

Lágrimas artificiales 7,5 ml

Método de elaboración:

Calcular la cantidad requerida de cada componente de la formulación para el total de la preparación. Este producto debe ser preparado en área controlada para reducir la introducción, crecimiento o retención de contaminantes en su interior. En campana de flujo laminar (CFL), disolver los componentes de la formulación. Tomar 7,5ml de la solución inyectable de Acetilcisteína al 20% y mezclar con 7,5ml de colirio de lágrimas artificiales. Envasar en el mismo frasco de colirio de lágrimas artificiales resultando una concentración de 100mg/ml (10%). Uso oftálmico.

Conservación:

En refrigerador.

Caducidad:

60 días en refrigerador (Barcelos Souza, 2008)

Referencias:

(OFTALMOLOGIA: Disponible en: <http://sefh.interguias.com>)

5.1.6.-ACETILCISTEINA 100-200mg/ml Colirio (Barcelos Souza, 2008)⁽³³⁾**Composición:**

ACETILCISTEINA 20% Inyect. 7,5 ml

Cloruro de benzalconio 0,16% 0,5 ml

Lágrimas artificiales 7 ml

Método de elaboración:

Calcular la cantidad requerida de cada componente de la formulación para el total de la preparación. Este producto debe ser preparado en área controlada para reducir la introducción, crecimiento o retención de contaminantes en su interior. En campana de flujo laminar (CFL), disolver los componentes de la formulación. Tomar 7,5ml de la solución inyectable de Acetilcisteína al 20% y mezclar con 7ml de colirio de lágrimas artificiales y 0,5ml de la solución al 0,16% de cloruro de benzalconio. Envasar en frasco opaco, filtrando previamente a través de filtro 0,22 micras. Uso oftálmico.

Conservación:

En refrigerador o a temperatura ambiente.

Caducidad:

23 días a temperatura ambiente.

90 días en refrigerador (Trissel, 2005)

Referencias:

(Trissel, 2005)

5.1.7.-ACETILCISTEINA 100mg/ml Colirio (IJPC, Vol.1- N°5, 1997)

Composición:

ACETILCISTEINA 20% Inyect.10 ml

EDTA disodico	5 mg	
Clorobutanol	100 mg	
Lágrimas artificiales	csp	20 ml

Método de elaboración:

Nota: Esta preparación debe ser preparada en Sala Blanca con técnicas estériles.

1. Pesar 100mg de Clorobutanol en un vaso de precipitados limpio, previamente esterilizado.
2. Añadir 9ml de lágrimas artificiales.
3. Remover en agitador magnético hasta disolución completa.
4. Pesar 5mg de EDTA disódico y añadir a la solución.

Nota: Los 5mg de EDTA se pueden obtener preparando una solución de 100mg de EDTA en 20ml de API y utilizando 1ml de esta solución que contiene 5mg.

5. Añadir 10ml de Acetilcisteína solución inhalatoria al 20%.
6. Filtrar la solución por 0,22 micras directamente en el envase de colirios.
7. Etiquetar.

Envasado. Etiquetado

En envase topacio estéril de colirios.

Uso oftálmico.

Conservación:

En refrigerador.

Caducidad:

60 días entre 2°C y 8°C

Referencias:

(Anaizi NH, 1997) (Moldeus, P. 1986)

5.2.- EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES PUBLICADAS DE ACETILCISTEÍNA**1. Identificación: composición, forma farmacéutica**

La identificación es correcta en todas las fórmulas

2. Métodos de elaboración

En todas las preparaciones se utiliza como materia prima la especialidad inyectable.

Aunque se supone que todo el proceso se realiza en CFL y con una materia prima estéril (ampollas de Flumil®), Alonso Herreros en la preparación de ACETILCISTEÍNA 100mg/ml Colirio utiliza filtración clarificante a través de filtros de 5 micras sin especificar el motivo.

En la preparación de ACETILCISTEÍNA 150mg/ml Alonso Herreros propone ajustar el pH de la solución añadiendo por el cono de la jeringa (¿?) solución de NaOH/HCl no indicando la concentración. Resulta un método de elaboración muy complicado al realizarse en el interior de una jeringa.

Oliveira Batistuzzo propone una fórmula sin especificar excipientes, método de elaboración, caducidad etc.

Barcelos Souza parte de especialidades estériles y realiza además filtración esterilizante utilizando lágrimas artificiales en un caso y lágrimas artificiales con cloruro de benzalconio en otro. Solo con esa variación la caducidad pasa de 60 días a 90 días.

3. Control analítico

No especifican

4. Material acondicionamiento

Correcto

5. Condiciones conservación

Correcto

6. Caducidad

Alonso Herreros propone 24 horas independientemente de la caducidad de la especialidad.

Oliveira Batistuzzo No indica caducidad

Barcelos Souza propone 23 días a temperatura ambiente, 60 días en refrigerador o 90 días si en la formulación se añade cloruro de benzalconio a las lágrimas artificiales.

IJPC: Propone 60 días en refrigerador

7. Información al paciente o profesional

No tienen información al paciente.

5.3.- FORMULACIONES PROPUESTAS

5.3.1.- ACETIL CISTEÍNA 10% Colirio

Identificación: nombre, composición y forma farmacéutica

Acetil cisteína		10 g
Bicarbonato sódico	c.s.	pH=5,0 a 5,5
Cloruro benzalconio 17/mil		0,1 ml
API	c.s.p.	100 ml

Método de elaboración

- 1.-Pesar y medir los componentes de la fórmula
- 2.-Disolver la acetilcisteína en una porción del total de API.
- 3.-Añadir poco a poco el bicarbonato sódico agitando suavemente controlando la efervescencia.
- 4.-Controlar el pH entre 5,0 y 5,5.
- 5.-Añadir si procede el cloruro de benzalconio
- 6.-Remover suavemente. Medir el pH.
- 7.-Completar con API hasta el total del volumen.
- 8.-Filtrar por 0,22 μ m directamente en el envase de colirio
- 9.- Etiquetado y acondicionado secundario

Aspecto. Control Calidad

Solución límpida, transparente, sin color.

Control de pH

Material acondicionamiento

Primario: Envase estéril de colirio

Secundario: Caja de cartón

Condiciones conservación

En frigorífico entre 3°C a 8°C protegido de la luz.

Estabilidad Química: En los ensayos por espectroscopia UV/VIS y HPLC la estabilidad de esta formulación es de 90 días refrigerada a 2°C-8°C.

Estabilidad Física: No hay cambios de coloración después de días. No hay aparición de precipitados o cristalización. Puede oler a "cuerno quemado" cuando comienza la degradación de la Acetilcisteína. (Aparición de olor a compuestos azufrados).

Caducidad

Bibliografía:

24-48 horas (Alonso Herreros, 2003)

60 días en refrigerador (Barcelos Souza, 2008)

60 días entre 2°C y 8°C.(Anaizi, NH. 1997)

23 días a temperatura ambiente. (Trissel, 2005)

90 días en frigorífico entre 2°C a 8°C (Trissel, 2005)

Propuesta: La estabilidad propuesta es de 90 días mantenida en refrigerador entre 2°C y 8°C. Las muestras congeladas a -20°C son estables 180 días.

Información al Paciente

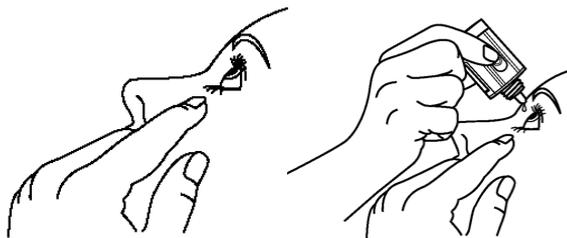
Este medicamento ha sido preparado especialmente para usted por prescripción de su médico oftalmólogo o para tratar la patología ocular que usted padece, por lo que es de USO INDICADO por su médico o no debe darlo a otras personas aunque tengan sus mismos síntomas.

¿Como debe utilizar este medicamento?

Manipular los colirios con las manos limpias: Recuerde que las manos suelen ser el vehículo que mayor cantidad de gérmenes transporta de un sitio a otro, ya que son nuestros instrumentos de contacto con las cosas.

Una vez lavadas las manos, abra el frasco de colirio. Mire hacia arriba y con una mano tire suavemente del párpado inferior hacia abajo y con la otra mano eche una gota del colirio en el saco conjuntival. Tenga en cuenta que al ser un gel caerá una gota más grande que si fuera líquido. El gotero del frasco no debe tocar los párpados, sino que la gota debe dejarse caer desde arriba.

No cierre los párpados y oprima ligeramente los lagrims para evitar el drenaje de las lágrimas durante un minuto. Una vez utilizado el producto y hasta tanto concluya el tratamiento, el envase debe cerrarse cuidadosamente y mantenerse en un lugar fresco y seco.



Instrucciones complementarias

Procure no manejar maquinaria o conducir hasta pasados unos minutos de la instilación del colirio.

En caso de necesitar el uso de otro colirio, deje pasar por lo menos 10 minutos entre una y otra aplicación.

Si usted usa lentes de contacto debe colocarlas al menos 15 minutos después de haberse instilado las gotas correspondientes en el ojo. No aplique los colirios con las lentes puestas.

¿Cuándo no debe usar este medicamento?

No hay referidos fenómenos de intolerancia.

Efectos adversos

No se conocen.

Precauciones

Si utiliza lentes de contacto deberá retirarlas antes de la aplicación del producto y esperar de 10-15 min. antes de volver a colocarlas.

Modo de Conservación

Herméticamente cerrado y en frigorífico

Caducidad

Tenga en cuenta que cuando se abre un nuevo frasco de colirio, su uso no debe extenderse por más de 4 semanas. Por lo tanto, una vez concluido el tratamiento, deseche el producto.

Número del libro recetario

Mantenga los medicamentos lejos de la vista y alcance de los niños

5.4.- MEJORAS

La preparación de las formulaciones de ACETILCISTEÍNA partiendo de materia prima facilita las operaciones de preparación y se puede ajustar el pH y la osmolaridad de modo más eficiente.

El mejor control del pH sustituyendo el NaOH por bicarbonato sódico mejora la comodidad de uso ya que la ACETILCISTEÍNA en especialidades tiene un pH que es irritante y si se eleva el pH pierde estabilidad y se degrada. El NaOH además acelera la degradación de la ACETILCISTEÍNA

Las pruebas realizadas en nuestras preparaciones en el tiempo respecto a tiempo cero nos dan unas estabilidades mucho más largas en el tiempo que las publicadas.

6.- ÁCIDO AMINOCAPRÓICO

6.1.- FORMULACIONES PUBLICADAS

6.1.1.- ÁCIDO AMINOCAPRÓICO 30% Gel Oftálmico (Indra,K 1996)⁽¹¹²⁾⁽²⁷¹⁾

Composición:

ACIDO AMINOCAPROICO 30 %

Excipientes c.s.p.

Método de elaboración:

NO INDICAN

Conservación:

NO INDICAN

Caducidad:

NO INDICAN

Estudios de estabilidad:

Zhang, IP. Trissel LA.: 7 Días

Referencias:

(Indra, K. 1996) (Zhang YP, 1997)

6.2.- EVALUACIÓN DE LA FORMULACIÓN PUBLICADA DE ÁCIDO AMINOCAPROICO

1. Identificación: composición, forma farmacéutica

La identificación es correcta en la fórmula

2. Métodos de elaboración

NO indica

3. Control analítico

No especifica

4. Material acondicionamiento

NO indica

5. Condiciones conservación

NO indica

6. Caducidad

No indica para la preparación de Gel Oftálmico

7. Información al paciente o profesional

No existe información al paciente.

6.3.- FORMULACIÓN PROPUESTA

6.3.1.- ÁCIDO AMINOCAPRÓICO 30% Gel Oftálmico

Método de Elaboración y Control (RD175/2001)

Identificación: nombre, composición y forma farmacéutica

Ácido Aminocaproico	30 g
Carbopol® 934 sol. al 1%	25 g
Alcohol polivinílico al 5%	10 ml
Manitol	1 g
Cloruro benzalconio sol.17/mil	0,2 ml
Suero Salino Fisiológico 0,9%	9 ml
API	c.s.p. 100 ml

Método de elaboración

- 1.-Pesar y medir los componentes de la fórmula
- 2.-Disolver el ácido aminocaproico en una porción de API. Añadir 0,2ml de solución al 17/mil de cloruro de benzalconio y mezclar.
- 3.-Mezclar en un vaso de precipitados. esteril el alcohol polivinílico con el manitol.
- 4.-Añadir el gel de Carbopol. Mezclar bien. Añadir a la solución de ácido aminocapróico. Remover hasta que esté bien mezclado y sin grumos.
- 5.- Completar hasta los 91ml con API. Mezclar bien. Dejar reposar unos 30 minutos.
- 6.-Añadir finalmente los 9ml de Suero Salino Fisiológico al 0,9%. Remover hasta consistencia homogénea.
- 7.-Envasar en frasco de colirio estéril.
- 8.-Etiquetado
- 9.-Acondicionado secundario.

Aspecto. Control Calidad

Gel cristalino de baja viscosidad, uniforme y translúcido.

Material acondicionamiento

Primario: Envase colirios estéril.

Secundario: Caja cartón.

Condiciones conservación

En frigorífico para evitar crecimiento bacteriano.

Estabilidad Química:

En los ensayos por espectroscopia UV/VIS del ácido aminocapróico en gel nos ha resultado una formulación muy estable en ensayos a 60 días en muestras mantenidas a temperatura ambiente.

Estabilidad Física: No hay cambios de coloración después de 60 días mantenido a 25°C. No hay aparición de precipitados o cristalización.

Caducidad**Bibliográfica:**

Entre 4°C y 23°C estable al menos 7 días (Zhang YP, 1997)

Propuesta: La estabilidad propuesta es de un mes, suficiente para el tratamiento de un derrame ocular. (Hifema).

Información al Paciente

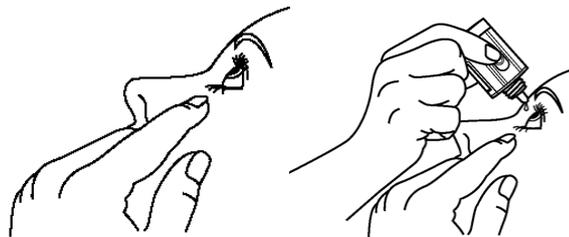
Este medicamento ha sido preparado especialmente para usted por prescripción de su médico oftalmólogo para tratar el derrame sanguíneo ocular que usted padece, por lo que es de USO INDICADO por su médico y no debe darlo a otras personas aunque tenga en sus mismos síntomas.

¿Como debe utilizar este medicamento?

Manipular los colirios con las manos limpias: Recuerde que las manos suelen ser el vehículo que mayor cantidad de gérmenes transporta de un sitio a otro, ya que son nuestros instrumentos de contacto con las cosas.

Una vez lavadas las manos, abra el frasco de colirio. Mire hacia arriba y con una mano tire suavemente de l párpado inferior hacia abajo y con la otra mano eche una gota de l colirio en el saco conjuntival. Tenga en cuenta que al ser un gel caerá una gota más grande que si fuera líquido. El gotero del frasco no debe tocar los párpados, sino que la gota debe dejarse caer desde arriba.

No cierre lo párpados y opri ma ligeramente el lagrimal para evitar el drenaje de las lágrimas durante un minuto. Una vez utilizado el producto y hasta tanto concluya el tratamiento, el envase debe cerrarse cuidadosamente y mantenerse en un lugar fresco y seco.



Instrucciones complementarias

Durante unos momentos t endrá una sensación visual de “nube” debido a la lentitud del gel en dren ar por el conducto na so lagrimal, pero no tiene importancia. Procure no manejar maquinaria o conducir hasta pasados unos minutos.

En caso de necesitar el uso de otro colirio, deje pasar por lo menos 10 minutos entre una y otra aplicación.

Si usted usa lentes de contacto debe colocarlas al menos 15 minutos después de haberse instilado las gotas correspondientes en el ojo. No aplique los colirios con las lentillas puestas.

¿Cuándo no debe usar este medicamento?

No hay referidos fenómenos de intolerancia.

Efectos adversos

No se conocen.

Precauciones

Por contener cloruro de benzalconio puede decolorar las lentes de contacto blandas, si utiliza lentes de contacto deberá retirarlas antes de la aplicación del producto y esperar de 10-15 min. antes de volver a colocarlas.

Modo de Conservación

Herméticamente cerrado y en frigorífico

Caducidad

Tenga en cuenta que cuando se abre un nuevo frasco de colirio, su uso no debe extenderse por más de 4 semanas. Por lo tanto, una vez concluido el tratamiento, deseche el producto. Normalmente el periodo de tratamiento es de dos semanas como máximo.

Número del libro recetario

Mantenga los medicamentos lejos de la vista y alcance de los niños
--

6.4.- MEJORAS

La preparación de la fórmula magistral del ACIDO AMINOCAPROICO en gel ocular es un desarrollo propio ante la falta de fórmulas publicadas.

Las pruebas realizadas en nuestras preparaciones en el tiempo respecto a tiempo cero nos dan una estabilidad adecuada para el uso a que va destinado.

7.- CLORHEXIDINA DIGLUCONATO

7.1.- FORMULACIONES PUBLICADAS

7.1.1.- CLORHEXIDINA 0,02 % Colirio (Barcelos Souza, 2008)⁽³³⁾

Composición:

CLORHEXIDINA 20% 0,01 ml

Sol. CLORURO SODICO 0,9%10 ml

Método de elaboración:

Calcular la cantidad requerida de cada componente de la formulación para el total de la preparación. Este producto debe ser preparado en área controlada para reducir la introducción, crecimiento o retención de contaminantes en su interior. En campana de flujo laminar (CFL), disolver y mezclar los componentes. Filtrar por filtro esterilizante de 0,22 micras y envasar en frasco topacio. Uso oftálmico.

Conservación:

Refrigerado

Caducidad:

7 días en refrigerador

Referencias:

(OFTALMOLOGIA: Disponible en: <http://sefh.interguias.com>)

7.1.2.- CLORHEXIDINA 0,02% Colirio (Oliveira Batistuzzo , 2006)⁽¹⁷⁶⁾

Composición:

CLORHEXIDINA digluconato 0,02%-0,05% ml

Vehículo c.s.p.

Método de elaboración:

NO INDICA

Conservación:

NO INDICA

Caducidad:

NO INDICA

Referencias:

(NO INDICA)

7.1.3.- CLORHEXIDINA 0,02 % Colirio (Alonso Herreros, 2003)⁽¹³⁾**Composición:**

CLORHEXIDINA Digluconato Sigma®

SF

API

Método de elaboración:

Con una jeringa de 0,5ml, tomar 0,1ml de Clorhexidina digluconato al 20% de laboratorios Sigma. Tomar 10ml de aire en una jeringa de 10ml (jeringa A). A través del cono de la aguja, pasar la clorhexidina

a la jeringa de 10ml. Completar el volumen de la jeringa con API hasta 10ml, y mezclar (en esta jeringa A tendremos una concentración de clorhexidina de $2\text{mg/ml} = 0,2\%$). Tomar 10ml de aire en otra jeringa de 10ml (jeringa B). A través del cono de la aguja, pasar 1ml de la solución de la jeringa A a la jeringa B. Completar el volumen de la jeringa B (hasta 10ml) con suero fisiológico. Mezclar. Acoplar un filtro de 0,22micras a la jeringa B y filtrar su contenido en un frasco de colirios estéril de plástico. Cerrar. Agitar, proteger de la luz y etiquetar.

Conservación:

En frigorífico protegido de la luz

Caducidad:

3 días (Acosta P., 2000)

Referencias:

(Acosta P., 2000)

7.2.- EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES PUBLICADAS DE CLORHEXIDINA**1. Identificación: composición, forma farmacéutica**

La identificación es correcta en todas las fórmulas

2. Métodos de elaboración

En todas las preparaciones se utiliza como materia prima la especialidad Clorhexidina digluconato al 20% la cual se diluye en suero fisiológico (Barcelos Souza), en una mezcla de Suero Fisiológico

y API (Alonso Herreros) o en un Vehículo (¿?) sin especificar (Oliveira Batistuzzo).

El método de elaboración propuesto por Alonso Herreros es complicado por la utilización de varias jeringas con trasvase de material por el cono de la jeringa de una a otra que hacen muy engorroso el método.

Los autores no han tenido en cuenta que la Clorhexidina es incompatible con electrolitos por lo que no se debe utilizar suero fisiológico en su preparación. Las sales de Clorhexidina en solución son catiónicas por lo que son incompatibles con jabones y materiales aniónicos. En presencia de boratos, bicarbonatos y benzoatos precipita. La Clorhexidina también es incompatible con carboximetilcelulosa, cloranfenicol, sulfato de zinc y cationes cálcicos y magnésicos por lo que se debe tener en cuenta para la formulación.

3. Control analítico

No especifican

4. Material acondicionamiento

Correcto

5. Condiciones conservación

Toda la bibliografía referida a la preparación de colirios encontrada recomienda su almacenamiento en frigorífico aunque en la literatura química se recomienda su conservación a temperatura ambiente de unos 25°C ya que tanto a altas temperaturas como a bajas temperaturas la clorhexidina es inestable.

6. Caducidad

Alonso Herreros propone 3 días, independientemente de la caducidad de la especialidad.

Oliveira Batistuzzo: No indica caducidad

Barcelos Souza: 7 días en refrigerador.

Teniendo en cuenta que la especialidad Clorhexidina Sigma 20% tiene una caducidad de años podemos llegar a la conclusión que caducidades tan cortas que proponen los autores se deben a la utilización de suero salino fisiológico y permanencia en refrigerador, que aceleran la descomposición de la clorhexidina.

7. Información al paciente o profesional

No tienen información al paciente.

7.3.- FORMULACIONES PROPUESTAS

7.3.1.- CLORHEXIDINA DIGLUCONATO 0,02% Colirio

Método de Elaboración y Control (RD175/2001)

Identificación: nombre, composición y forma farmacéutica

Clorhexidina digluconato al 20% 0,1 ml

EDTA 0,5 g

Cetrimida (Opcional)

API c.s.p. 100 ml

Método de elaboración. Esterilización

1.-Podemos partir de clorhexidina comercial al 20%.

2.-En un vaso de pptdo. de 100ml poner 0,1ml de solución de clorhexidina al 20% y añadir 100ml de API.

3.-Pesar 0,5g de EDTA disódico y añadir a la solución. Agitar suavemente hasta disolución.

4.-Medir el pH que debe estar entre 5,0 a 7,0. El EDTA añadido nos proporciona el pH ligeramente ácido.

5.-Envasar en frasco colirio plástico opaco.

6.-Etiquetar

7.-Acondicionado secundario en caja cartón con prospecto de utilización.

Aspecto. Control Calidad

Solución límpida, transparente exenta de coloración.

Material acondicionamiento

Primario: Envase colirio plástico opaco

Secundario: Caja cartón

Condiciones conservación

A temperatura ambiente protegido de altas temperaturas. NO guardar en frigorífico.

Estabilidad Química: En los ensayos por espectroscopia UV/VIS la estabilidad de la Clorhexidina al 0,02% es de un año a temperatura ambiente.

Estabilidad Física: No hay cambios de coloración en el tiempo investigado. No hay aparición de precipitados o cristalización.

Caducidad

Bibliografía:

7 días en frigorífico (Barcelos Souza, 2008)

3 días en frigorífico (Acosta P., 2000)

90 días a temperatura ambiente (Quiroga, 2008)

Propuesta: La estabilidad propuesta es de SEIS MESES a temperatura ambiente.

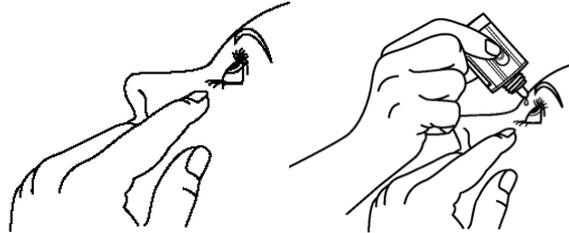
Información al paciente

Este medicamento ha sido preparado especialmente para usted por prescripción de su médico oftalmólogo para tratar la infección por *Acanthamoeba* spp. que usted padece, por lo que es de USO INDICADO por su médico y no debe darlo a otras personas aunque tengan sus mismos síntomas.

¿Como debe utilizar este medicamento?

Manipular los colirios con las manos limpias: Recuerde que las manos suelen ser el vehículo que mayor cantidad de gérmenes transporta de un sitio a otro, ya que son nuestros instrumentos de contacto con las cosas. Una vez lavadas las manos, abra el frasco de colirio. Mire hacia arriba y con una mano tire suavemente del párpado inferior hacia abajo y con la otra mano eche una gota del colirio en el saco conjuntival. El gotero del frasco no debe tocar los párpados, sino que la gota debe dejarse caer desde arriba.

No cierre lo párpados y opri ma ligeramente el lagrimal para evitar el drenaje de las lágrimas durante un minuto. Una vez utilizado el producto y hasta tanto concluya el tratamiento, el envase debe cerrarse cuidadosamente y mantenerse en un lugar fresco y seco.



Instrucciones complementarias

En caso de necesitar el uso de otro colirio, deje pasar por lo menos 10 minutos entre una y otra aplicación.

Si usted usa lentes de contacto debe colocarlas al menos 15 minutos después de haberse instilado las gotas correspondientes en el ojo. No aplique los colirios con las lentes puestas.

¿Cuándo no debe usar este medicamento?

En caso de alergia a la Clorhexidina

Se han descrito interacciones entre clorhexidina gluconato y el hidrogel poli (2-hidroxietil metacrilato) que es un componente de algunas lentes de contacto.

Efectos adversos

Es normal un ligero escozor seguido durante unos segundos de picor. En tratamientos prolongados puede ser tóxica para la córnea por lo que deberá ser vigilado por su oftalmólogo.

Precauciones

Sin precauciones especiales

Modo de Conservación

Herméticamente cerrado y a temperatura ambiente.

Caducidad

Tenga en cuenta que cuando se abre un nuevo frasco de colirio, su uso no debe extenderse por más de 4 semanas. Por lo tanto, una vez concluido el tratamiento, deseche el producto.

Número del libro recetario

Mantenga los medicamentos lejos de la vista y alcance de los niños

7.4.- MEJORAS

La preparación de la fórmula magistral propuesta de CLORHEXIDINA al 0,02% para el tratamiento de infestaciones oculares por *Acanthamoeba* spp. evidencia una estabilidad mucho mayor que las publicadas para uso oftalmológico.

La bibliografía publicada preconiza el uso de lágrimas artificiales que contienen electrolitos y la recomendación de conservar en frío disminuye la estabilidad de la CLORHEXIDINA en colirio.

La formulación con EDTA y Cetrimida (opcional) sin electrolitos proporciona una estabilidad muy larga.

8.- TOBRAMICINA

8.1.- FORMULACIONES PUBLICADAS

8.1.1.- TOBRAMICINA Colirio 20mg/ml (Barcelos Souza, 2008)⁽³³⁾

Composición:

TOBRAMICINA 75mg/1,5ml 1 envase

API

Método de elaboración:

Calcular la cantidad requerida de cada componente de la formulación para el total de la preparación. Este producto debe ser preparado en área controlada para reducir la introducción, crecimiento o retención de contaminantes en su interior. En campana de flujo laminar (CFL), disolver y mezclar los componentes. Filtrar por filtro esterilizante de 0,22 micras y envasar en frasco topacio. Uso oftálmico.

Conservación:

En frigorífico.

Caducidad:

4 días

Referencias:

(Alves, MR. 2000)

8.1.2.-TOBRAMICINA Colirio 15mg/ml (Barcelos Souza, 2008)⁽³³⁾

Composición:

TOBRAMICINA Iny. 40mg/ml 3,75 ml

Lágrimas artificiales csp 10 ml

Método de elaboración:

Calcular la cantidad requerida de cada componente de la formulación para el total de la preparación. Este producto debe ser preparado en área controlada para reducir la introducción, crecimiento o retención de contaminantes en su interior. En campana de flujo laminar (CFL), tomar el volumen deseado del inyectable de Tobramicina con una jeringa estéril, filtrando previamente la solución a través de un filtro de 0,22 micras envasar en frasco estéril de colirio, completando hasta el volumen deseado con colirio de lágrimas artificiales para una concentración resultante de 15mg/ml. Uso oftálmico.

Conservación:

A temperatura ambiente

Caducidad:

28 días

Referencias:

(Charlton, JF., 1998)

8.1.3.- TOBRAMICINA Colirio 5mg/ml (Barcelos Souza, 2008)⁽³³⁾**Composición:**

TOBRAMICINA Iny. 25mg/ml 2 ml

SSB 8 ml

Método de elaboración:

Calcular la cantidad requerida de cada componente de la formulación para el total de la preparación. Este producto debe ser preparado en área controlada para reducir la introducción, crecimiento o retención

de contaminantes en su interior. En campana de flujo laminar (CFL), preparar 8ml de Solución Salina Balanceada (SSB) en un frasco de colirios estéril, tomar 2ml del inyectable de Tobramicina con una jeringa estéril, y envasar en frasco estéril de colirio a la concentración final de 0,5% (5mg/ml). Uso oftálmico.

Conservación:

Refrigerado

Caducidad:

28 días

Referencias:

(Alonso Herreros, JM. et al. 1997))

8.1.4.- TOBRAMICINA Colirio 5mg/ml (Barcelos Souza, 2008)⁽³³⁾**Composición:**

TOBRAMICINA Iny. 25mg/ml 2 ml

Colirio Lágrimas Artificiales 8 ml

Método de elaboración:

Calcular la cantidad requerida de cada componente de la formulación para el total de la preparación. Este producto debe ser preparado en área controlada para reducir la introducción, crecimiento o retención de contaminantes en su interior. En campana de flujo laminar (CFL), preparar 8ml de Lágrimas Artificiales en un frasco de colirio estéril, tomar 2ml del inyectable de Tobramicina con una jeringa estéril, y envasar en frasco opaco estéril de colirio a la concentración final de

0,5% (5mg/ml). Uso oftálmico.

Conservación:

Refrigerado

Caducidad:

28 días

Referencias:

(Alonso Herreros, JM. et al. 1997))

8.1.5.- TOBRAMICINA Colirio 14mg/ml (Barcelos Souza, 2008)⁽³³⁾

Composición:

TOBRAMICINA Iny. 40mg/ml 2 ml

Colirio Tobramicina 3mg/ml 5 ml

Método de elaboración:

Calcular la cantidad requerida de cada componente de la formulación para el total de la preparación. Este producto debe ser preparado en área controlada para reducir la introducción, crecimiento o retención de contaminantes en su interior. En campana de flujo laminar (CFL), tomar a través de un filtro esterilizante de 0,22 micras la cantidad de Tobramicina inyectable (2ml) y añadir al envase de colirio de Tobramicina de 3mg/ml obteniendo una concentración final de 14 mg/ml. Uso oftálmico.

Conservación:

Refrigerado

Caducidad:

7 días

Referencias:

(Conjuntivitis, <http://globalrph.com/>)

8.1.6.- TOBRAMICINA Colirio 13,6mg/ml (Barcelos Souza , 2008)⁽³³⁾

Composición:

TOBRAMICINA Iny. 40mg/ml 2 ml

Colirio Tobramicina 3mg/ml 5 ml

Método de elaboración:

Calcular la cantidad requerida de cada componente de la formulación para el total de la preparación. Este producto debe ser preparado en área controlada para reducir la introducción, crecimiento o retención de contaminantes en su interior. En campana de flujo laminar (CFL), tomar a través de un filtro esterilizante de 0,22 micras la cantidad de Tobramicina inyectable (2ml) y añadir al envase de colirio de Tobramicina de 3mg/ml obteniendo una concentración final de 13,6 mg/ml (1,36%). Uso oftálmico.

Conservación:

Refrigerado

Caducidad:

90 días

Referencias:

(Woods, DJ. 2001)

8.1.7.- TOBRAMICINA Colirio 13,6mg/ml (Alonso Herreros, 2003)⁽¹³⁾

Composición:

TOBRAMICINA IV vial 100mg 2 ml

Colirio Tobramicina 3mg/ml (Tobrex®) 5 ml

Método de elaboración:

Añadir 0,5ml de SF al vial de tobramicina IV. Se obtendrá una concentración de antibiótico en el vial de 40mg/ml. Tomar 2ml de la tobramicina diluida en una jeringa. Acoplar una aguja de insulina (25G o menor). Introducir la aguja a través del orificio cuentagotas sin excesiva presión para no agrandar el orificio o que caigan partículas al interior del medicamento. Vaciar el contenido de la jeringa en el interior del colirio. Retirar la aguja. Cerrar. Agitar y etiquetar. Uso oftálmico.

Conservación:

Refrigerado protegido de la luz

Caducidad:

No se recomienda su uso después de 5 días de la primera utilización, aunque mantenga la actividad al menos 28 días.

Referencias:

(McBride HA et al. 1991) (Arici MK, 1999)

8.1.8.- TOBRAMICINA Colirio 15mg/ml (Alonso Herreros, 2003)⁽¹³⁾

Composición:

TOBRAMICINA IV vial 100mg 2 ml

API csp

Método de elaboración:

Añadir 6,7ml de API a un frasco de colirios estéril. Tomar 2ml de la tobramicina parenteral y añadirlo al frasco de colirios a través de un filtro de 5micras. Cerrar el frasco, agitar y etiquetar. Uso oftálmico.

Conservación:

Refrigerado protegido de la luz

Caducidad:

No se recomienda su uso después de 5 días de la primera utilización, aunque mantenga la actividad al menos 28 días.

Referencias:

(McBride HA et al. 1991) (Trissel LA, 2005) (Alonso JM et al. 1997)

8.1.9.- TOBRAMICINA Colirio 20mg/ml (Alonso Herreros, 2003)⁽¹³⁾

Composición:

TOBRAMICINA IV vial 100mg 2 ml

Lágrimas Tears Naturale 10 ml

Método de elaboración:

Extraer del frasco de lágrimas artificiales 7ml (dejando 3ml en el interior), usando una aguja de insulina (25G o menor). Introducir la aguja a través del orificio cuentagotas de las lágrimas artificiales sin excesiva presión para no agrandar el orificio y que partículas de plástico caigan en el medicamento. Sin retirar la aguja de insulina, tomar 2ml de la Tobramicina inyectable y añadirlo al frasco de lágrimas artificiales.. Cerrar el frasco, agitar y etiquetar. Uso oftálmico.

También es posible la preparación retirando 4ml del frasco de lágrimas artificiales y añadiendo 4ml de Tobramicina inyectable (dos viales) obteniendo un volumen final de 10ml.

Conservación:

Refrigerado protegido de la luz

Caducidad:

17 días aunque No se recomienda su uso después de 7 días de la primera utilización.

Referencias:

(Roca, M. 1991)

8.1.10.- TOBRAMICINA Intravítrea 0,4mg / 0,1ml (Alonso Herreros, 2003)⁽¹³⁾

Composición:

TOBRAMICINA IV vial 100mg/2 ml

SF

Método de elaboración:

Añadir 0,5ml de SF al vial de Tobramicina IV. Se obtendrá una concentración de antibióticos en el vial de 40 mg/ml. Llenar a través de un filtro de 5micras una jeringuilla de 0,5ml. Purgar, ajustar el volumen, cerrar, empaquetar como producto estéril, proteger de la luz. Etiquetar.

Conservación:

Refrigerado protegido de la luz

Caducidad:

Administración inmediata aunque hay bibliografía que indican una estabilidad de al menos 48 horas.

Referencias:

(Peyman GA. 1977) (Leibowith, HM. 1984)

8.1.11.-TOBRAMICINA Subconjuntival 40mg/1ml (Alonso Herreros, 2003)⁽¹³⁾

Composición:

TOBRAMICINA IV vial 100mg/2 ml

SF

Método de elaboración:

Añadir 0,5ml de SF al vial de Tobramicina IV. Se obtendrá una concentración de antibióticos en el vial de 40 mg/ml. Llenar a través

de un filtro de 5micras una jeringuilla de 2ml con 1,5ml de la solución. Purgar, ajustar el volumen, cerrar, empaquetar como producto estéril, proteger de la luz. Etiquetar.

Conservación:

Refrigerado protegido de la luz

Caducidad:

Administración inmediata aunq ue hay bibliografía que indican una estabilidad de al menos 48 horas.

Referencias:

(O'Day DM. 1982) (Leibowith, HM. 1984)

8.1.12.- TOBRAMICINA Colirio 20mg/ml (Hospital Son Dureta, 1992)⁽⁶¹⁾**Composición:**

- 1) TOBRAMICINA *sol. oftálmica 0,3% fr/5ml (Tobrex®) 1 frasco*
- 2) TOBRAMICINA *iny. 100 mg/2ml (Tobra-Gobens®) 1 vial*

Método de elaboración:

MATERIAL: Jeringas 2 ml, agujas, camp ana de flujo laminar (CFL) horizontal.

- Preparar un kit con todo el material necesario antes de comenzar
- Trabajar en CFL con técnica aséptica.
- Utilizar jeringas y agujas diferentes para cada componente.
- Medir cada componente utilizando jeringa con capacidad igual o inmediatamente superior al volumen deseado.

- Extraer 1,8 ml de (1) y desecharlos.
- Medir 1,8 ml de (2) y añadirlos al colirio restante
- Agitar y etiquetar

Envasado:

Frasco original de Tobrex®

Etiquetado:**TOBRAMICINA 20 mg/ml colirio fr/5 ml**

- No administrar simultáneamente con colirios de cefalosporinas
- Conservar en nevera
- Evitar el contacto con el goteador
- Tapar el frasco después de cada aplicación

Lote: Caducidad:

Conservación:

Refrigerado protegido de la luz

Caducidad:

3 meses (7 días para planta)

Terapéutica:

Endoftalmitis y queratitis bacteriana

Observaciones:

La administración simultánea de colirio de tobramicina con colirios de cefalosporinas puede dar lugar a precipitados "in situ", con la

consiguiente pérdida de actividad farmacológica y daño de los tejidos del ojo. Cuando es necesario tratamiento de cobertura con la asociación, se recomienda separar 30-60' las aplicaciones de los diferentes colirios.

No se han encontrado datos de compatibilidad o incompatibilidad entre tobramicina y vancomicina, cuya asociación también está indicada en el tratamiento empírico de la endoftalmitis postquirúrgica.

Referencias:

- Trissel LA. *Handbook on Injectable Drugs. 6th ed. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1990*
- Reynolds LA. *Guidelines for the preparation of sterile ophtalmic products. Am J Hosp Pharm 1991; 48: 2438-9*
- García Díaz B, Badía Sala M, Jimenez Nacher I, Gonsalbez Rafel R. *Guía para la selección y utilización de antibióticos tópicos en Oftalmología. Farm Clin 1988, 5: 418-34.*
- Roca Massa M, Pontón Sivillá J.L., López Cabezas MC, Marco Reverte F, Ribas Sala J. *Formulación Magistral de colirios: Estudio de la estabilidad en cuatro casos. Revista de la S.E.FH. 1991; 15: 63-5.*
- McBride HA, Martínez DR, Trang JM, Lander RD, Helms HA. *Stability of gentamicin sulfate and tobramycin sulfate in extemporaneously prepared ophtalmic solutions at 8°C. Am J Hosp Pharm 1991; 48: 507-9.*

8.2.- EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES PUBLICADAS DE TOBRAMICINA

1. Identificación: composición, forma farmacéutica

La identificación es correcta en todas las fórmulas

2. Métodos de elaboración

Todos utilizan especialidades inyectables de Tobramicina que diluyen hasta la concentración deseada con API, Lágrimas artificiales, Suero Salino Balanceado o Suero Fisiológico o sus mezclas.

Muchos autores especifican en el método aspirar la solución de Tobramicina estéril de la ampolla con jeringa estéril provista de un filtro esterilizante (¿?) y medir todos los líquidos con jeringas por lo que podemos suponer que las concentraciones son aproximadas debido al nivel de error en la medida que tienen las jeringas estériles.

3. Control analítico

No especifican

4. Material acondicionamiento

Correcto

5. Condiciones conservación

En frigorífico entre 3°C-8°C

6. Caducidad

Barcelos Souza 4 días en SF y 28 días en lágrimas artificiales (¿?) 7 días en mezcla de especialidades: colirio + inyectable hasta en la fórmula 5.9.6 que propone una estabilidad de 90 días.

Alonso Herreros: 48 horas para las intraoculares, 5 días, 17 días.

Hospital Son Dureta: 3 meses (7 días para planta)

7. Información al paciente o profesional

No tienen información al paciente exceptuando la formulación del Hospital Son Dureta de Palma de Mallorca.

8.3.- FORMULACIONES PROPUESTAS

8.3.1.- TOBRAMICINA 15mg/ml Colirio

Método de Elaboración y Control (RD175/2001)

Identificación: nombre, composición y forma farmacéutica

Tobramicina sulfato	150mg		
Povidona K-29/32 (Polivinilpirrolidona) al 5%	10 ml		
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	0,5 %		
NaOH/HCl	cs	pH= 6,0 a 7,0	
API	c.s.p.10	ml	

Método de elaboración. Esterilización

- 1.-Pesar y medir los componentes de la fórmula
- 2.-Preparar un litro de intermedio de HPMC al 0,75% en API y envasar en vial de litro. Cerrar y encapsular. Esterilizar por calor a 115°C 60 minutos. Rotular como intermedio.
- 3.-Preparar un litro de solución de Povidona en API. Encapsular y esterilizar por calor húmedo a 115°C durante 60 minutos. Rotular como intermedio.
- 4.-Disolver la Tobramicina en la solución de Povidona al 5% y añadir el gel de HPMC. Mezclar.

5.-Envasar en frasco colirios estéril opaco.

6.-Etiquetar

7.-Acondicionado secundario

Aspecto. Control Calidad

Solución límpida transparente de color amarillo miel.

Material acondicionamiento

Primario: Envase colirio plástico opaco

Secundario: Caja de cartón

Condiciones conservación

Control de pH

Ajustar el pH entre 6,0 y 7,0

Ensayos de estabilidad

Walker SE y Madden MJ han estudiado la estabilidad de la Tobramicina en solución para aerosoles manteniendo la solución a 4°C, 23°C y 85°C con y sin conservantes durante 57 días a 4°C, 57 días a 23°C y durante 41 días a 85°C. Los resultados del análisis por HPLC de alta resolución indican que la Tobramicina es estable durante 8 semanas a 4°C y 23°C y seis semanas a 85°C.

Estabilidad Química: En los ensayos por espectroscopia UV/VIS la TOBRAMICINA es muy estable encontrando el 100% respecto a Tcero a los 90 días conservada en refrigerador entre 2°C y 8°C.

Estabilidad Física: No hay cambios de coloración después de 60 días. No hay aparición de precipitados o cristalización.

Caducidad

Bibliográfica:

4 días en frigorífico (Alves, MR. 2000)

28 días (Alonso Herreros, 2003)

28 días a temperatura ambiente (Charlton, JF., 1998))

60 días a temperatura entre 4°C y 23°C (Walker, SE. 1986)

40 días a 85°C (Walker, SE. 1986)

90 días en frigorífico (Quiroga, 2008)

Propuesta: La estabilidad propuesta es de 60 días, tiempo suficiente para los tratamientos.

Información al paciente

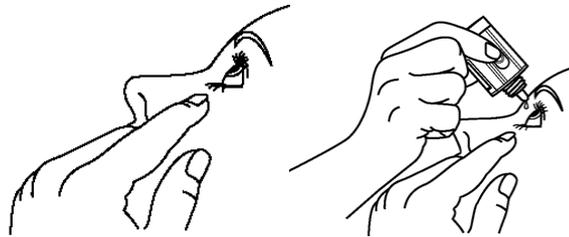
Este medicamento ha sido preparado especialmente para usted por prescripción de su médico oftalmólogo o para tratar la infección ocular que usted padece, por lo que es de USO INDICADO por su médico y no debe darlo a otras personas aunque tengan sus mismos síntomas.

¿Como debe utilizar este medicamento?

Manipular los colirios con las manos limpias: Recuerde que las manos suelen ser el vehículo que mayor cantidad de gérmenes transporta de un sitio a otro, ya que son nuestros instrumentos de contacto con las cosas.

Una vez lavadas las manos, abra el frasco de colirio. Mire hacia arriba y con una mano tire suavemente de l párpado inferior hacia abajo y con la otra mano e che una gota del colirio en el saco conjuntival. El gotero del frasco no debe to car los párpados, sino que la gota debe dejarse caer desde arriba.

No cierre lo párpados y opri ma ligeramente el lagrimal para evitar el drenaje de las lágrimas durante un minuto. Una vez utilizado el producto y hasta tanto concluya el tratamiento, el envase debe cerrarse cuidadosamente y mantenerse en un lugar fresco y seco.



Instrucciones complementarias

En caso de necesitar el uso de otro colirio, deje pasar por lo menos 10 minutos entre una y otra aplicación.

Si usted usa lentes de contacto debe colocarlas al menos 15 minutos después de haberse instilado las gotas correspondientes en el ojo. No aplique los colirios con las lentes puestas.

¿Cuándo no debe usar este medicamento?

Está contraindicada en pacientes co n conocida hipersensibilidad a la tobramicina o gentamicina, se ha demostrado que la utilización de la especialidad en tales pacientes provoca una alergenidad cruzada con otros aminoglucósidos.

Efectos adversos

En pacientes sensibles a aminoglucósidos aplicados tópicamente, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad tales como: irritación, ardor, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño etc. Todas son ligeras y transitorias y desaparecen con la interrupción del tratamiento. Como ocurre con otras preparaciones antibióticas, el uso prolongado del colirio puede provocar un crecimiento excesivo de microorganismos no sensibles, incluyendo hongos, si ello ocurriera, se debe iniciar inmediatamente la terapia adecuada y consultar con su médico.

Precauciones

A continuación de la administración local de los aminoglucósidos, ciertos pacientes pueden llegar a ser sensibles a los mismos. Si apareciese una reacción de hipersensibilidad a la tobramicina, debe interrumpirse inmediatamente la medicación.

No se debe usar en el embarazo y lactancia más que en casos muy necesarios y bajo estricto control médico.

Modo de Conservación

Herméticamente cerrado y en frigorífico

Caducidad

Tenga en cuenta que cuando se abre un nuevo frasco de colirio, su uso no debe extenderse por más de 4 semanas. Por lo tanto, una vez concluido el tratamiento, deseche el producto.

Número del libro recetario

Mantenga los medicamentos lejos de la vista y alcance de los niños
--

8.4.- MEJORAS

La preparación de la fórmula magistral propuesta de TOBRAMICINA para el tratamiento de infecciones oculares partiendo de producto y no de especialidad evidencia una estabilidad mayor que las publicadas en los formularios para uso oftalmológico.

La preparación es más sencilla, rápida y se evitan los errores de medida que se producen al utilizar jeringas para medir volúmenes.

La formulación con Polivinilpirrolidona K29 /32 y gel celulósico aumentan el tiempo de permanencia del antibiótico en el lugar de acción evitando el drenaje rápido al conducto lagrimal.

9.- TRIAMCINOLONA ACETONIDO

9.1.- FORMULACIONES PUBLICADAS

9.1.1.- TRIAMCINOLONA Intrav ítreo 4mg / 0,1ml (Alonso Herreros, 2003)⁽¹³⁾

Composición:

TRIAMCINOLONA Acetónido 40mg/ml **Trigon depot®** (Especialidad)

Método de elaboración:

Agitar la ampolla de Triamcinolon a acetónido (Trigon Depot®) hasta formar una suspensión homogénea. Abrir y llenar una jeringa de 0,5ml a través de un filtro de 5 micras (0,22 micras si no se trabaja en campana de flujo horizontal). Purgar, ajustar el volumen, cerrar, empaquetar como producto estéril protegido de la luz y etiquetar. Añadir la advertencia de agitar antes de administrar.

Conservación:

A temperatura ambiente, protegido de la luz

Caducidad:

12 horas.

Referencias:

(Grenberg PB et al., 2002) (Antcliff RJ et al., 2001) (Danis RP et al, 2000)

9.1.2.- TRIAMCINOLONA Intravítrea 4mg / 0,1ml (Torron, C . 2006))⁽²⁴¹⁾

Composición:

TRIAMCINOLONA Acetónido 40mg/ml Trigon depot®

Método de elaboración: ¿?

... ojos de pacientes diabéticos con edema macular persistente a pesar del tratamiento láser y que recibieron Triamcinolona Intravitrea (**± 20 mg en 0,1 ml** de Trigon depot® Bristol Myers Squibb - Madrid) al finalizar la cirugía....

...para la obtención de esta dosis se extrajo 0,9 ml del disolvente tras decantar el vial durante varias horas, el resto del vial se agitó enérgicamente para obtener una suspensión lo más homogénea posible, inyectándose rápidamente con aguja de 28G para evitar la cristalización...

...todos los pacientes fueron tratados con una combinación de antibiótico + Antiinflamatorio s esteroideos (Tobramicina + dexametasona, Tobradex®, Alcon-Cusí,

Barcelona, España) y no esteroideos (Diclofenaco sódico, Voltaren®, Novartis,

Barcelona, España) tópicos en pauta decreciente durante un mes....

En: Torrón Fernández-Blanco C, Ruiz-Moreno O, Ferrer Novella E, Honrubia López FM. **“Edema Macular Quístico Pseudofáquico. Detección Mediante Optical Coherence Tomography”**. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología SEO. Nº-3 Marzo 2006

9.1.3.- TRIAMCINOLONA Intravítrea 4mg / 0,1ml (Ruiz-Moreno JM, 2006)⁽²¹³⁾

Composición:

TRIAMCINOLONA Acetonido 40mg/ml Trigon depot®

Método de elaboración:

... el Acetonido de Triamcinolona (AT) disponible comercialmente (Trigon depot®) utiliza alcohol bencílico como disolvente, lo cual se cree puede ser la causa de algunos de los casos producidos de endoftalmitis estériles...

... dado que el AT es un medicamento que no está diseñado ni en su formulación ni en su concentración para su uso intraocular, se han desarrollado diferentes procedimientos para su purificación y concentración...

... por un lado se utilizan procedimientos de filtración para posteriormente lavar y recuperar el polvo depositado en el filtro, ya libre de excipientes y a la concentración deseada; y por otro lado procedimientos de centrifugación o decantado del preparado comercial. Si bien estos procedimientos pueden facilitar la disminución de la concentración de los excipientes, especialmente del

alcohol bencílico, la predictibilidad de la concentración final es discutible. Se ha observado que el empleo de filtros con poro de mayor tamaño, supone una reducción de la concentración final útil del fármaco, probablemente por un atrapamiento de los cristales en el poro o por el paso de parte del fármaco a través del filtro

... en cambio los procedimientos de centrifugación y decantación consiguen resultados más predecibles, si bien la centrifugación y posterior resuspensión del precipitado pueden suponer una mayor manipulación del fármaco incrementando los riesgos de contaminación ...

... decantado y concentración del acetónido de triamcinolona en la jeringa de insulina colocada a 45°. Tras la decantación del fármaco, se purga el sobrenadante y se inyecta con una aguja de 30G ...

En: Ruiz-Moreno JM, Montero J, Barile S. **Triamcinolone and PDT to treat exudative age-related macular degeneration and submacular hemorrhage.** Eur J Ophthalmol 2006; 16: 426-434. Acceso en <http://www.ofthalmol.com/studium/studium2006/stud06-2/06b-03.htm>, Noviembre 2012

9.2.- EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES PUBLICADAS DE TRIAMCINOLONA

1. Identificación: composición, forma farmacéutica

La identificación es correcta en todas las fórmulas

2. Métodos de elaboración

Todos utilizan especialidades inyectables de Triamcinolona (Trigon depot®).

Alonso Herreros nos propone un *modus operandi* en el que se agita el vial de Trigon® Depot 40mg ampolla 1ml para homogeneizar y a continuación tomar la mitad del contenido a través de un filtro de 5 micras.

El realizar un filtrado de 5micras de diámetro de poro supone retener prácticamente la totalidad del producto ya que el diámetro de partícula del Acetónido de Triamcinolona en la ampolla de Trigon® depot es mayor de 5 micras en un 90%.

Podemos asegurar que se inyectará muy poco medicamento y en cambio se inyectará el alcohol bencílico del excipiente que es muy tóxico para las estructuras internas del ojo.

No se explica el fundamento y objetivo de esa filtración.

Los métodos de elaboración que se encuentran en la literatura médica en la que es el cirujano el que prepara el inyectable a partir de la especialidad son aberrantes.

En el método que publica Torrón Fernández-Blanco,C. el médico deja depositar la suspensión de Triamcinolona acetónido de la especialidad Trigon® depot "varias horas" para a continuación desechar el 90% del excipiente. A continuación toma con jeringa el 0,1 ml restante e inyecta intravítreo "lo que puede atapar" (± 20 mg) de triamcinolona, eso sí, rápidamente para evitar la "cristalización".

En el método publicado por Ruíz-Moreno, JM para la "purificación y concentración" del acetónido de triamcinolona propone la filtración para obtener la triamcinolona en polvo para a continuación proceder a el lavado, centrifugación o decantado del preparado comercial seguido de una resuspensión del precipitado... (¿?

3. Control analítico

No especifican

4. Material acondicionamiento

Correcto en la fórmula de Alonso Herreros

5. Condiciones conservación

A temperatura ambiente

6. Caducidad

Alonso Herreros: 12 horas

Teniendo en cuenta que la especialidad Trigon depot® suspensión tiene una caducidad de años debido a que la Triamcinolona es insoluble y muy estable no se explica esa caducidad de 12 horas.

7. Información al paciente o profesional

No facilitan

9.3.- FORMULACIÓN PROPUESTA

9.3.1.- TRIAMCINOLONA ACETÓNIDO 4mg/0,1ml Intravítrea

Método de Elaboración y Control (RD175/2001)

Identificación: nombre, composición y forma farmacéutica

Triamcinolona acetónido/hexacetónido	4 g
Polisorbato 80	0,04 g
Cloruro sódico	0,9 g
Carboximetilcelulosa sódica	0,75 g

Sorbitol 70% No cristalizable	25 ml
API	c.s.p. 100 ml
Solución Tampón acetato/acético pH=6,7	c.s.

Método de elaboración. Esterilización

- 1.-Pesar y medir los componentes de la fórmula
- 2.-En un vaso de pptdo. estéril poner la carboximetil celulosa sódica preparada previamente al 1% y esterilizada por calor a 115°C durante 60 minutos. La esterilización por calor disminuye la viscosidad un 25%. Añadir el cloruro sódico previamente disuelto en un poco de API. Mezclar.
- 3.-Porfirizar en mortero de ágata la triamcinolona, o mejor adquirir al proveedor triamcinolona micronizada, con parte del sorbitol para trabajar formar una pasta. Adicionar el polisorbato 80 y trabajar con el pistilo sin formar espuma.
- 4.-Añadir a la solución de carboximetilcelulosa agitando fuertemente.
- 5.-Añadir unos 15ml de solución tampón acetato/acético previamente preparada a pH=6,7. Mezclar bien.
- 6.-Medir el pH. Ajustar a pH=6,7
- 7.-Añadir el resto de API hasta los 100ml. Agitar fuertemente.
- 8.-Envasar en vial de 100ml. Esterilizar por calor a 121°C 20 minutos.
- 9.-Distribuir en jeringas especiales de oftalmología de 1ml de capacidad, cargadas con 0,3ml.
- 10.-Taponar la jeringa con tapón estéril Baxa código 66025A.

11.-Emblistar en sobre de jeringas Amcor código 311250/520 Wiew-Pack. Adjuntar una aguja estéril de 30G o mayor.

12.-Etiquetado

Aspecto. Control Calidad

Suspensión lechosa que deposita le ntamente y que con agitación se dispersa fácilmente.

Material acondicionamiento

Primario: Jeringa de insulina 1ml precargada a 0,17ml (exceso) p ara que el volumen de descarga sea 0,1m l que corresponde a la dosis de 4mg de Triamcinolona.

Secundario: Blister de jeringas

Condiciones conservación

Temperatura ambiente. Proteger de la luz.

Estabilidad

No hay cambios de coloración después de 180 días.

Caducidad

Bibliográfica:

12 horas. (*Alonso Herreros, 2003*)

Propuesta: La estabilidad propuesta es de seis meses a temperatura ambiente.

9.4.- MEJORAS

La preparación de la fórmula magistral propuesta de ACETÓNIDO DE TRIAMCINOLONA evita los problemas descritos en la evaluación de las formulaciones y "formulación de cocina" que hay publicadas.

La dosificación es exacta.

No contiene alcohol bencílico que es tóxico para las estructuras internas del ojo.

10.- POVIDONA IODADA

10.1.- FORMULACIONES PUBLICADAS

10.1.1.- POVIDONA IODADA Colirio 5% (50mg/ml) (Barcelos Souza, 2008)⁽³³⁾

Composición:

POVIDONA IODADA 10% 5 ml

Suero Fisiológico 5 ml

Método de elaboración:

Calcular la cantidad requerida de cada componente de la formulación para el total de la preparación. Este producto debe ser preparado en área controlada para reducir la introducción, crecimiento o retención de contaminantes en su interior. En campana de flujo laminar (CFL), mezclar 5ml de solución de povidona iodada al 10% con igual cantidad de solución de cloruro de sodio al 0,9% y envasar filtrando a través de filtro esterilizante de 0,22 micras Uso oftálmico.

Conservación:

30 días después de abierto

Referencias:

(FORMULARIO NACIONAL. Resolução RDC nº 222 de 29 de Julho 2005. Disponible en: <http://anvisa.gov.br>)

10.1.3.- POVIDONA IODADA 50mg/ml Colirio (A lonso Herreros, 2003)⁽¹³⁾

Composición:

POVIDONA IODADA (Cofares®)

Tampón Fosfato / Citrato estéril (Ph. EU 2ª Ed.)

Método de elaboración:

Tarar la balanza con el cuerpo de una jeringa de 20ml. Pesar 500mg de povidona iodada en el cuerpo de la jeringa. Tomar 8ml de tampón fosfato-citrato. Tomar una cámara de aire, tapar la jeringa, y agitar hasta completar la mezcla. Completar con tampón fosfato-citrato hasta el volumen final de 10ml. En CFLH, filtrar con un filtro de 0,22 micras sobre un frasco de colirio de cristal topacio previamente esterilizado.

Conservación:

Protegido de la luz en frigorífico

Caducidad:

13 días

Observaciones:

Los autores refieren menos irritación ocular partiendo de povidona iodada pura que partiendo del Beta dine®. El producto se encuentra comercializado en otros países y puede obtenerse por medicamento extranjero.

Referencias:

(Martínez Hernández, A; Castillo Romero, I; Luque Infantes, R
Estabilidad de un colirio de povidona iodada al 5%. 1995.
Toledo España XL Congreso de la SEFH)

10.2.- EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES PUBLICADAS DE POVIDONA IODADA

1. Identificación: composición, forma farmacéutica

La identificación es correcta en todas las fórmulas

2. Métodos de elaboración

Barcelos Souza parte de la especialidad al 10% y la rebaja al 5% con suero fisiológico. No tiene en cuenta el pH resultante. No dice la especialidad de partida.

Alonso Herreros propone un modus operandi bastante complicado pues utilizar una jeringa para efectuar las operaciones de pesada y disolución es cuando menos engorroso. En anteriores formulaciones hemos visto que esta operatoria persigue evitar la contaminación pero en esta formulación se finaliza realizando una filtración esterilizante lo que nos indica que no era ese el objetivo perseguido. Cita como excipiente el tampón fosfato-citrato pero no desarrolla su preparación ni especifica el pH final.

3. Control analítico

No especifican

4. Material acondicionamiento

Correcto

5. Condiciones conservación

Discordantes según el autor: En frigorífico o a temperatura ambiente

6. Caducidad

Barcelos Souza da una caducidad de 180 días a la fórmula de la especialidad diluida en suero salino fisiológico y de 30 días si utiliza para la dilución API. No fundamenta esta variación.

Alonso Herreros da una caducidad de 13 días citando referencias. Los autores de dicha referencia, indican que se estaba preparando a partir de la especialidad Betadine® (NO especifican cual de las variedades) pero que es preferible partir de materia prima pura para evitar irritación como efecto secundario o que también hay la posibilidad de solicitarlo al servicio de medicamento extranjero de la respectiva CCAA.

7. Información al paciente o profesional

No existe información al paciente/profesional en ninguna formulación.

10.3.- FORMULACIONES PROPUESTAS

10.3.1.- POVIDONA IODADA 5% Solución Oftálmica

Método de Elaboración y Control (RD175/2001)

Identificación: nombre, composición y forma farmacéutica

Povidona Iodada (5% exceso)	52,5 g		
Cloruro sódico	5,2 g		
Sodio Fosfato dibásico	4,84 g		
Sodio fosfato monobásico	0,46 g		
Ajustar pH=4,8-5,2			
API	c.s.p. 1	Litro	

Método de elaboración. Esterilización

- 1.-Pesar y medir los componentes de la fórmula
- 2.-Disolver la povidona en una parte de API. Añadir el cloruro sódico.
- 3.-En otra porción de API disolver los fosfatos. Una vez disueltos añadir a la solución de povidona
- 5.-Medir el pH y en su caso ajustar entre 4,8 a 5,2.
- 6.-Completar hasta el litro con API.
- 7.- Filtrar por filtro Millipore PES 0,5 µm.
- 8.-Envasar en frasco de vidrio de colirios o en caso de aplicación en breve periodo de tiempo se puede utilizar envase estéril de colirio en plástico aunque el yodo atraviesa el material plástico.
- 9.-Etiquetado y acondicionado secundario.

Control Calidad

Solución coloreada opaca amarilla característica.

No debe contener partículas

Material acondicionamiento

Primario: Envase colirios de vidrio/plástico opaco

Secundario: Caja de cartón

Condiciones conservación

Estabilidad Química: En los ensayos por espectroscopia UV/VIS la estabilidad encontrada es mayor de seis meses aunque el yodo atraviesa los materiales plásticos de los envases de colirios a los 90 días.

Estabilidad Física: No hay cambios de coloración después de 180 días. No hay aparición de precipitados o cristalización.

Caducidad**Bibliográfica:**

13 días (*Alonso Herreros, 2003*)

180 días (*Barcelos Souza, 2008*)

Propuesta: La estabilidad propuesta es de 180 días en envase de vidrio y 90 días en envase de material plástico de colirios.

Información al profesional:

Utilización en preparación preoperatoria en cirugía ocular. Se ha encontrado efectivo su uso en reducir las bacterias recogidas de flora conjuntival perilimbar⁷.

La povidona yodada disminuye la incidencia de endoftalmitis cultivo positiva comparada con el uso de solución de proteína argéntica unida a irrigación salina, que ha sido clásicamente el agente más utilizado

como antiséptico en la cirugía ocular, y existe sinergismo con el uso de antibioterapia.

La Povidona iodada es antiséptico, bactericida, fungicida, antiviral, antiprotozoario y esporicida.

El complejo de povidona iodada, como tal, carece de actividad hasta que se va liberando el yodo, verdadero responsable del efecto antiséptico. La dilución incrementa el proceso de liberación de yodo. El yodo actúa mediante reacciones de óxido-reducción, alterando muchas moléculas biológicas importantes. En este proceso, el yodo se transforma en yoduro, que es inactivo.

La povidona yodada al 5% es efectiva en el fondo de saco conjuntival en la prevención de la infección ocular, dando cultivos negativos de agentes patógenos, y al 2,5% en la prevención de la Oftalmia neonatorum en concreto.

Su uso no se debe asociar a compuestos que contengan derivados mercuriales por riesgo de formación de compuestos cáusticos. La povidona iodada se inactiva por el tiosulfato sódico, que podría utilizarse como antídoto en casos de intoxicación. Este medicamento puede alterar los resultados de las pruebas de sangre oculta en heces y orina y, debido a la absorción de yodo, de la función tiroidea.

10.4.- MEJORAS

La preparación de la fórmula magistral propuesta de POVIDONA IODADA es más sencilla, rápida y se evitan los errores de medida que se producen al utilizar jeringas para medir pesos.

La dosificación y el pH final son exactos.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1.- La preparación de salas que cumplan las Normas ISO de atmósfera controlada en particular exige unos requerimientos tecnológicos que es deseable conocer de antemano si se desea diseñar un laboratorio para preparar medicamentos estériles.
- 2.- La legislación sobre la preparación de fórmulas magistrales estériles y las Normas de Correcta Fabricación Industrial indican lo que hay que hacer pero no indican "el cómo hacerlo" por lo que hemos tratado de orientar al farmacéutico formulista proporcionando unas pautas de procedimientos de trabajo que seguimos en nuestro laboratorio desde hace más de quince años y que son actualizados en el proceso de mejora continua.
- 3.- La falta de oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos hospitalarios que preparen fórmulas magistrales estériles lleva a que los médicos y personal de enfermería preparen, sin ningún tipo de instalaciones, medicamentos para su administración tópica ocular y hasta inyectables oculares con el evidente riesgo de contaminación en estas prácticas de farmacia casera o "Kitchen Pharmacy".
- 4.- Las formulaciones de antibióticos reforzados (a concentración mayor que las comerciales) tienen mucha demanda por el fracaso de los colirios antibióticos disponibles en especialidades.
- 5.- Los estudios dedicados a la preparación de colirios en formulación magistral son escasos y resultan en muchos casos contradictorios por lo que es importante dedicar esfuerzos para dar pautas de preparación, modus operandi, estabildades etc de fórmulas magistrales de aplicación oftálmica.
- 6.- La preparación de las formulaciones de Cefuroxima, Ceftazidina, Cefazolina, Vancomicina, Aceticisteina y Tobramicina y partiendo de

materia prima certificada estéril facilita las operaciones de preparación y se puede ajustar la osmolaridad y el pH de modo más eficiente. Las pruebas realizadas en nuestras preparaciones en el tiempo respecto a tiempo cero nos dan unas estabilidades mucho más largas en el tiempo que las publicadas.

7.- La preparación de la fórmula magistral del Ácido Aminocaproico en gel ocular es un desarrollo propio ante la falta de fórmulas publicadas.

8.- La preparación de la fórmula magistral propuesta de Clorhexidina al 0,02% para el tratamiento de infestaciones oculares por *Acanthamoeba* spp. evidencia una estabilidad mucho mayor que las publicadas para uso oftalmológico. La bibliografía publicada preconiza el uso de lágrimas artificiales que contienen electrolitos y la recomendación de conservar en frío disminuye la estabilidad de la Clorhexidina en colirio. La formulación con EDTA y Cetrimida (opcional) sin electrolitos proporciona una estabilidad muy larga.

9.- La formulación de Tobramicina con Polivinilpirrolidona K29/32 y gel celulósico aumentan el tiempo de permanencia del antibiótico en el lugar de acción evitando el drenaje rápido al conducto lagrimal.

10.- La preparación de la fórmula magistral propuesta de Acetónido de Triamcinolona evita los problemas descritos en la evaluación de las formulaciones y "formulación de cocina" que hay publicadas. La dosificación es exacta y no contiene alcohol bencílico que es tóxico para las estructuras internas del ojo.

11.- La preparación de la fórmula magistral propuesta de Povidona Iodada es más sencilla, rápida y se evitan los errores de medida que se producen al utilizar jeringas para medir pesos. La dosificación y el pH final son exactos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Achach, K.; Peroux, E. **Solutions Opthalmiques renforcées en antibiotiques: etude de stabilité.** J. Pharm Clin, V.18, Nº1, pg 65-66, 1999
2. Abreu, J.A.; Alió, J.L.; Cordovés, L.M. y Ferrer, C.. **Estudio multicéntrico europeo para la prevención de la endoftalmitis en la cirugía de la catarata.** Arch Soc Esp Oftalmol [online]. 2006, vol.81, n.11 [citado 2010-11-07], pp. 627-629
3. Acosta, P. et al. **Estabilidad de un colirio de Clorhexidina al 0,02%.** Ed. Molero Gómez R (eds). XLV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Las Palmas de Gran Canaria. Octubre 2000.
4. AENOR **Norma UNE-EN-ISO 14644: Norma UNE-EN-ISO 14.644-1**(Febrero 2000). **Norma UNE-EN-ISO 14.644-2** (Noviembre 2001). **Norma UNE-EN-ISO 14.644-4** (Noviembre 2001)
5. Agalloco J, Aker s J. **Aseptic Processing: A Vision of the Future.** Pharmaceutical Technology. 2005.
6. AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. **Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de uso Humano y Veterinario. Anexo I.** Septiembre 2003.
7. AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. **Revisión del Anexo 1 de la Guía de Normas de Correcta Fabricación (NCF) de la Unión Europea** Grupo de revisión de NCF. Marzo 2009
8. Alió JL, Muñoz G. **Infections endophthalmitis.** En: Ben Ezra D. **Ocular Inflammation: basic and clinical concepts.** London: Martin Dunitz; 1999; 275-296.
9. Allan BDS, Dart JKG. **Strategies for the management of microbial keratitis.** Br J Ophthalmol 1995;79:77-786.
10. Allen, Loyd V. Jr. **The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding.** Ed. Linda Young. American Pharmaceutical Assotiation. (APhA) Washington DC ISBN-1-58212-035-8
11. Alonso Herreros, JM. **Formulación magistral para oftalmología.** Comunicación personal I Congreso Internacional de Formulación Magistral, IX Congreso Científico Asociación Española de Farmacéuticos Formulistas. Ciudad Real, 2004.
12. Alonso Herreros JM, Lucas G, San Miguel MT. **Evaluación de la eficacia del protocolo tobramicina-cefazolina tópica, en úlceras corneales.** Farm Hosp 1997; 21 (4) 216-21 33.
13. Alonso Herreros, JM. **Preparación Medicamentos y Formulación Magistral para Oftalmología.** Ediciones Díaz de Santos. Madrid 2003. ISBN 84-7978-571-3
14. Alonso Herreros JM, Nájera MD, Vila N, Robles IS, Fernández V, San Miguel MT. **Seguimiento durante un año de la reformulación de**

- especialidades farmacéuticas en un hospital de referencia. Farm Hosp* 1996; 20 (1): 41-47
15. Alvarez, M. Molina, V. Escrivá, A.M. y otros, **Manual de Fórmulas Magistrales Normalizadas**. 1ª Edición, Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca; Prensa Universitaria, 1993.
 16. Alves MR. Andrade BB., **Úlcera de cornea bacteriana**. Arq Bras Oftalmol., Vol.63, v.3 p.495-498, 2000
 17. Anaizi NH, Swenson CF, Dentinger PJ. **Stability of acetylcysteine in an extemporaneously compounded ophthalmic solution**. Am J Health-Syst Pharm 1997; 54:549-553.
 18. Andrade RE, Muccioli C, F arah ME, N ussenblatt RB, Belfort R Jr. **Intravitreal triamcinolone in the treatment of serous retinal detachment in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome**. Am J Ophthalmol. 2004 Mar; 137: 572-574.
 19. Andrews V, Arena J, Childress L, Leonard M, Schleider E, Weisbecker C. **ASHP technical assistance bulletin on pharmacy prepared ophthalmic products**. Am Journal Hosp Pharm 1993; 50: 1462-3.32.
 20. Antcliff RJ. Spalton DJ. Stanford MR et al. **Intravitreal triamcinolone acetate for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study**. Ophthalmology, 2001; 108:765-72
 21. Antonetti DA, Barbe r AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW. **Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occluding and zonula occludens. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors**. J Biol Chem 1999; 274: 23463-23467.
 22. Araiz Iribarren J. **Triamcinolona Intravítrea**. Arch Soc Esp Oftlamol 2004; 79: 583-585.
 23. Arco Ortiz J, et al. **Formulación magistral de medicamentos**. Colegio oficial de farmacéuticos de Bizkaia, 2004.
 24. Arias Puente A. **Profilaxis y tratamiento de la infección quirúrgica**. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología. 2006.
 25. Arici MK, Sumer Z, Guler C et al. **In Vitro potency and stability of fortified ophthalmic antibiotics**. Aust N Z J Oph thalmol 1999 Dec; 27(&): 426-30
 26. Arntz Bustos, A Duran de la Colina, JA. **Anatomía Funcional de la Superficie Ocular**. Ed. Sociedad Española Oftalmología. 2004. LXXX Ponencia Oficial.
 27. ASHP **The stability of vancomycin hydrochloride reconstituted for intravenous injection** Can. J. Hosp. Pharm.; VOL 41 ISS Oct 1988, P233-238, 242, (REF 12) ASHP Reports. **Technical assistance bulletin on pharmacy-prepared ophthalmic products**. Am J Hosp Pharm. 1993; 50: 1462-3.

28. ASHP *“Technical Assistance Bulletin on Quality Assurance for Pharmacy-Prepared Sterile Products”*. (1993) History of guidelines involving sterile product compounding preparation.
29. Arici MK, Sumer Z, Guler C *et al.* *In vitro potency and stability of fortified ophthalmic antibiotics*. *Aust N Z Journal Ophthalmol* 1999 Dec; 27(6): 426-30.
30. Atienza M; Lluch A; Martinez L; Santos MD *Formulación en farmacia pediátrica*. Sevilla. Litografía Sevillana, 2001
31. Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. *Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age related macular degeneration*. *Ophthalmology* 2006; 113: 14-22.
32. Bakri SJ; Beer PM. *The effect of intravitreal triamcinolone acetate on intraocular pressure*. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003; 34: 386-390.
33. Barcelos Souza, G. *Formulação Magistral para Oftalmologia*. Ed. Pharmabooks. São Paulo. 2008
34. Barbé C. *Vía oftálmica: colirios, pomadas y otros preparados oftálmicos*. En: Faulí y Tri Ilo C. *Ediciones Tratado de Farmacia Galénica*. Ediciones Luzán SA. Madrid (1993).
35. Barlett J.D., 2005, *Ophthalmic Drug Facts*. St Louis: Wolters Kluwer Health, Inc.
36. Barry P, Seal DV, Gettinby G, Lees F, Peterson M, Revie CW, et al. *ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery*: Preliminary report of principal results from a European multicenter study. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 407-410.
37. Barry P, Behrens-Baumann W, Pleyer U, Seal D. *ESCRS guidelines on prevention, investigation and management of post-operative endophthalmitis*. Dublin: European Society of Cataract and Refractive Surgeons; 2005.
38. Benítez del Castillo JM, et al. *Influence of topically applied cyclosporine A in olive oil on corneal epithelium permeability*. *Cornea*. 1994; 13 (2): 136-140.
39. Benitez del Castillo Sanchez JM, Garcia Sanchez J. *Inyección intravítrea de acetónido de triamcinolona en uveítis no infecciosas*. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2001; 76: 661-664.
40. Benítez del Castillo JM, Coulangeon L-M, Van Best JA. *Measurement of basal tear turnover using a standardized protocol*. European concerted action on ocular fluorometry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233: 1-7.
41. Benson WH, Lanier ID. *Currente diagnosis and treatment of corneal ulcers*. *Curr Opin Ophthalmol* 1998 Aug; 9(4): 45-9.

42. Bertelmann E, Pleyer U. ***Immunomodulatory therapy in ophthalmology - is there a place for topical application?*** *Ophthalmologica*. 2004; Nov-Dec 218 (6): 359-67.
43. Boletín Oficial del Estado. ***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.*** BOE número 65, de 16 de marzo de 2001.
44. Boletín Oficial del Estado. ***Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero Regulación de ensayos clínicos con medicamentos.*** BOE núm. 33 de 7 de Febrero.
45. Bowman RW, Dougherty JM, McCulley JP. ***Chronic blepharitis and dry eyes.*** *Int Ophthalmol Clin* 1987; 27: 27-35.
46. Boscia F, Furino C, Dammacco R, Ferreri P, Sborgia L, Sborgia C. ***Intravitreal triamcinolone acetonide in refractory pseudophakic cystoid macular edema: functional and anatomic results.*** *Eur J Ophthalmol* 2005; 15: 89-95
47. Brandrup, J., E.H. Immergut, E.A. Grulke, and D. Bloch. 1999. ***Polymer Handbook.*** 4th ed. New York: John Wiley & Sons.
48. Brown WJ, Buits NR, Cory Gipson, HT, Huston RK, Kennaway NG. ***Fatal benzyl alcohol poisoning in a neonatal intensive care unit.*** *Lancet* 1982;1(8283):1250.
49. Burk SE, Da Mata AP, Snyder ME, Schneider S, Osher RH, Cionni RJ. ***Visualizing vitreous using Kenalog suspension.*** *J Cataract Refract Surg* 2003; 29: 645-651.
50. Cable CG. ***Sodium chloride.*** In: Kibbe A, ed. *Handbook of Pharmaceutical Excipients.* 3rd ed. Washington, DC: American Pharmaceutical Association; 2000: 478-481.
51. Charlton JF, Dalla KP, Kniska A. ***Storage of extemporaneously prepared ophthalmic antimicrobial solutions.*** *Am J Health-Syst Pharm.*, V55, p. 463-6, 1998
52. Ohashi Y, Motokura M, Kinoshita Y. ***Presence of epidermal growth factor in human tears.*** *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30: 1.879-1.882.
53. Ciulla TA, Starr MB, Maskett S. ***Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery: an evidence-based update.*** *Ophthalmology* 2002; 109: 13-24.
54. Clements DB, Taylor VA; ***Study of aqueous and serum levels of ceftazidime following subconjunctival administration.*** *Br. J. Ophthalmol* 1987;3:257-62
55. Clyde E, Schneider PJ, Switzky H, Trissel LA, Pelham L. ***ASHP technical assistance bulletin on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products.*** *Am J Hosp Pharm* 1993; 50: 2386-98.
56. Corral Aragón, A. ***La formulación en la encrucijada.*** Acofar. 2004; Diciembre 437

57. Corral Aragón, A. **Formulación Magistral en Ojo Seco**. Acofar. 2003; Mayo 420
58. Corral Aragón, A. **La Formulación Magistral en la patología infecciosa de la córnea**. VI Reunión Anual del Grupo Español de Superficie Ocular y Córnea Alicante.2008. En: <http://www.lasuperficieocular.com/docs/VI%20Reunion%20Anual%20GESOC.pdf>
59. Cortés Valdés, C. Arias Puente, A. Encinas Martín, JL García Feijoó, J **Farmacología Ocular Ed.** Sociedad Española de Oftalmología, 2007 *ISBN: 978-84-89085-33-6*
60. Coster DJ, Williams KA. **Management of high-risk corneal grafts**. Eye. 2003; Nov 17(8): 996-1002.
61. **Cuadernos de Formulación Magistral**. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca
62. Cundell, MA. **Microbial Testing in Support of Aseptic Processing** Pharmaceutical Technology. 2004. p. 56-61.
63. Davidson, GS. **Veterinary Ophthalmic Practice: Therapeutic Considerations and Common Ocular Diseases** - Part 3. International Journal of Pharmaceutical Compounding. 2004; September/October 8 (5): 359-367.
64. Danis, RP. Ciulla, Pratt LM et al. **Intravitreal triamcinolone acetate in exudative age-related macular degeneration**. Retina, 2000; 20: 244-50
65. Dilly PN. **Contribution of the epithelium to the stability of the tear film**. Trans Ophthalmol Soc U.K. 1985; 104: 381-389.
66. Dolby J, Gunnarsson B, Kronberg L, Wikner H. **Stability of chlorhexidine when autoclaving**. Pharm Acta Helv 1972; 47: 615-620.
67. Domínguez A, Quiroga P, Jareño M. **El tratamiento de enfermedades médicas con triamcinolona intravítrea**. Arch Soc Esp Oftalmol 1993; 65: 41-48.
68. Domínguez A, Gómez-Ulla FJ, Ruiz Moreno JM, Benítez del Castillo JM, Abecia E. **Antiinflamatorios y antiangiogénicos intraoculares. Mesa Redonda 80 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología**. Madrid: MaLine SL; 2004.
69. Donahue SP, Kowalski RP, Eller AW et al. **Empiric treatment of endophthalmitis. Are aminoglycosides necessary?** Arch Ophthalmol 1994; 112: 45-7
70. Donnenfeld, DE et al. **Comparison of Ciprofloxacin ophthalmic solution 0,3% to fortified tobramycin-cefazolin in treating bacterial corneal ulcers**. Ophthalmology 1996; 103: 1862-3
71. Dougherty JM, Osgood JK, McCulley JP. **The role of wax and sterol ester fatty acids in chronic blepharitis**. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991; 32: 1.932-1.937.

72. Evans et al. ***Mucomyst® (acetylcysteine) in the treatment of corneal alkali burns.*** Ann Ophthalmol 1972; 4: 320-8
73. Faulí i Trillo C. ***Tratado de Farmacia Galénica.*** 18 Edición. Luzán 5, S.A. Madrid,1993.
74. FDA ***Fundamentals of an Enviromental Monitoring Program.*** Technical Report No.13 Revised: October 2001
75. FDA. ***Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing Draft.*** U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. United States of America, Rockville: FDA; 2004.
76. FDA. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, Public Health Service, ***Guideline on Validation of the Limulus Amebocyte Lysate Test as an End-product Endotoxin Test for Human and Animal Parenteral Drugs Biological Products and Medical Devices*** (1987).
77. Fontanals Martínez S. Diego de l Río E. et al. ***Estabilidad de colirios reforzados e inyecciones intravítreas de ceftazidima y vancomicina*** European Journal of Clinical Pharmacy. ISSN 1139-7357. Vol.9, Nº.6, pg 365-368
78. ***Formulario Magistrales*** del Hospital 12 de Octubre de Madrid, (1997).
79. ***Formulario Nacional.*** Primera edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. Imprenta Nacional del Bo letín Oficial del Estado. Madrid, 2003.
80. Forrester D., McMenamin L. 2002. ***The Eye. Basic Sciences in Practice.*** 2nd ed. London: Harcourt Publisher Lim
81. ***FORTAM® 500mg Inyectable.*** Prospecto de Utilización. Agosto 2004. GlaxoSmithKline. Parque Tecnológico de Madrid. Severo Ochoa,2 28760-Tres Cantos. Madrid
82. Francoeur AM, Assalian A, Lesk MR, et al. ***A comparative study of the Chemicals stability of various Mitomicyn C solutions used in glaucoma filtering surgery.*** J Glaucoma 1999 Aug; 8(4):242-6
83. Fuhrman LC, Stroman RT . ***Stability of vancomycin in an extemporaneously compounded ophthalmic solution.*** Am J Health Syst Pharm 1998; 55: 1386-8
84. Furino C, Micelli Ferrari T, Boscia F, Cardascia N, Recchimurzo N, Sborgia C. ***Triamcinolone assisted pars plana vitrectomy for proliferative vitreoretinopathy.*** Retina. 2003; 23: 771-776.
85. Furrer P, et al. ***Ocular tolerance of preservatives and alternatives.*** Eur J Pharm Biopharm.2002; May 53 (3): 263-80.
86. Galvin S, Loomis C, Manabe M, Dhouailly D, Sun T-T. ***The major pathways of keratinocyte differentiation as defined by keratin expression, an overview.*** Adv Dermatol 1989; 4: 277-299.
87. Garg, A; Sheppard JD; Donnenfeld E; Meyer, D; Mehta, C. ***Ojo Seco y otros trastornos de la superficie ocular.*** Ed. Panamericana. 2008

88. Garner A. ***Pathogenesis of Acanthamoeba keratitis hypothesis based on histological analysis of 30 cases.*** Br J Ophthalmol 1993 77: 366-370.
89. George AJT, Larkin DFP. ***Corneal Transplantation: The Forgotten Graft.*** American Journal of Transplantation. 2004; 4: 678-685.
90. Gustin, E.J., GE McDonnell, G. Mullen and B.E. Gordon. 2002. ***The efficacy of vapour phase hydrogen peroxide against nematode infestation: the Caenohabditis elegans model.*** American Association for Laboratory Animal Science (AALAS), Annual meeting, San Antonio, TX. October 27-31, 2002.
91. Gibson M. ***Pharmaceutical Preformulation and Formulation. A practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form*** HIS Health Group, Englewood, CO, 2001.
92. Gimbel HV, Sun R, Debroff BM, Hui-Ming Y. ***Anterior chamber fluid cultures following phacoemulsification and posterior chamber lens implantation.*** Ophthalmic Surg Lasers 1996; 27: 121-126.
93. Gomez-Ulla F, Marticorena J, Virgil Alfaró D, Fernandez M, Rodríguez Mendez E, Roten M. ***Intravitreal triamcinolone for the treatment of diabetic macular edema.*** Curr Diab Rev 2006
94. Gray TB, Cursons TM, Sherwin JF, et al. ***Acanthamoeba, bacterial and fungal contamination of contact lens storage cases.*** Br J Ophthalmol 1995; 79: 601-605.
95. Granda E. ***Formulación magistral: El estado del arte.*** Farmacia Profesional. 2004; Noviembre 18 (10): 8-11.
96. Groesbeck M. ***Apparel System Selection for Pharmaceutical Cleanrooms.*** Controlled Environments Magazine. 2006
97. Grenberg, PB, Martidis A, Rogers AH, Duker JS, Reichel E. ***Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion.*** Br. J Ophthalmology, 2001; 108:765-72
98. Guzek JP, Rosenberg JM, Gano DL, Wessels IF. ***The effect of vehicle on corneal penetration of triturated ketoconazole and itraconazole.*** Ophthalmic Surg Lasers 1998 Nov; 29(11): 926-9
99. Hardman J, Limbird L, Goodman A. ***Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics.*** Décima edición, McGraw-Hill. Chicago 2001; 1673-1685.
100. Hassan MMA, AI-Yahya MA. ***Cyclosporine. Analytic profiles of Drug substances.*** American Pharmaceutical Association. 1987; 16: 145-206.
101. Haut J, Liotet S, Quesnot S. ***Role de l'antisepsie dans le traitement chimio-antibiotique prophylactique de l'endophtalmie postopératoire.*** J Fr Ophthalmol 1993; 16: 595-601.
102. Heard DD, Ashworth RW. ***The colloidal properties of chlorhexidine and its interaction with some macromolecules.*** J Pharm Pharmacol 1968; 20: 505-512.

103. Heigle TJ, Pflugfelder SC. ***Aqueous tear production in patients with neurotrophic keratitis.*** *Cornea* 1996; 15: 135-138.
104. Hernaez-Ortega MC, Soto-Pedre E. ***Acute reaction to the preservative of Kenacort.*** *Br J Ophthalmol*, September 24, 2003. Disponible en: <http://bjo.bmjournals.com/cgi/eletters/87/8/972>
105. Hirata F, Tamura H, Ogura Y. ***Visualization of residual perfluorocarbon liquid using intravitreal triamcinolone acetate.*** *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2005; 36: 169-172.
106. Honrubia Grijalbo, A. ***Estudio de la población bacteriana en la conjuntiva ocular y humor acuoso en relación con la extracción de la catarata.*** Tesis Doctoral. Universidad de Medicina. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Zaragoza. 1995.
107. Hui YN, Liang HC, Cai YS, Kirchhof B, Heimann K. ***Corticosteroids and daunomycin in prevention of experimental proliferative vitreoretinopathy induced by macrophages.*** *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993; 231: 209-114.
108. Hyndiuk RA, Eiferman RA, Caldewell DR, et al. ***Comparison of ciprofloxacin ophthalmic solution 0.3% to fortified tobramycin-cefazolin in treating bacterial corneal ulcers.*** Ciprofloxacin Bacterial Keratitis Study Group. *Ophthalmology* 1996;103:1854-1863.
109. IJPC, International Journal of Pharmaceutical Compounding. 1998; May/June 2(3): 226.
110. Inatomi T, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Zhan Q, Feldman ST, Gipson IK. ***Expression of secretory mucin genes by human conjunctival epithelia.*** *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 1.684-1.692.
111. Inatomi T, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Gipson IK. ***Human corneal and conjunctival epithelia express MUC-1 mucin.*** *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 1.818-1.827.
112. Indra K Reddy. ***Ocular Therapeutics and Drug Delivery: A Multidisciplinary Approach.*** Ed. Technomic Publishing Company, Inc. 1996. Pennsylvania. USA
113. Jaminet F, Delattre L, Delporte JP, Moes A. ***Influence of sterilization temperature and pH on the stability of chlorhexidine solutions*** [in French]. *Pharm Acta Helv* 1970; 45: 60-63. En: www.ophsource.org/periodicals/ophtha/medline/related/MDLN.568357 Septiembre 2010.
114. Jew, RK; Mullen, RJ; Soo-Hoo, W. ***Extemporaneous formulations: the Children's Hospital of Philadelphia.*** Bethesda, MD: ASHP, 2003
115. Jonas JB, Söfker A. ***Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema.*** *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 425-427.
116. Jonas JB, Hayler JK, Söfker A, Panda-Jonas S. ***Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy.*** *Am J Ophthalmol* 2001;131:468-471.

117. Jonas JB, Spandau UH, Harder B, Vossmerbaeu mer U, Kamppeter BA. ***Intereye difference in exudative age-related macular degeneration with minimally classic or occult subfoveal neovascularization after unilateral intravitreal injection of triamcinolone acetonide.*** Am J Ophthalmol 2005; 139: 1073-1079.
118. Jonas JB. ***Intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of sympathetic ophthalmia.*** Am J Ophthalmol. 2004; 137: 367-368.
119. Joose MV, Van Tilburg CJG, Mertens DAE, et al. ***Endophthalmitis: Incidence, therapy and visual outcome in the period 1983–1992 in the Rotterdam Eye Hospital.*** Doc Ophthalmol 1992;82:115-123.
120. Kaufman PL, Alm A. ***Adler fisiología del ojo. Aplicación clínica.*** Décima Edición. Ed. Elsevier. Madrid, 2004.
121. Kibbe A. ***Handbook of Pharmaceutical Excipients.*** Kibbe A, ed. 3rd ed. Washington, DC: American Pharmaceutical Association; 2000: 562-564.
122. Klapes, N.A., and D. Vesley. ***Vapour-phase hydrogen peroxide as a surface decontaminant and sterililant.*** Appl. Environ. Microbiol.1990. 56: 503-506.
123. Kwak HW, D'Amico DJ. ***Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection.*** Arch Ophthalmol 1992; 110: 259-266.
124. Lambiase A, Rama P, Bonini S, Caprioglio G, Aloe L. ***Topical treatment with nerve growth factor for corneal neurotrophic ulcers.*** N Eng J Med 1998; 338: 1.174-1.180.
125. Lesar TS, Fiscella RG. ***Antimicrobial drug delivery to the eye.*** Drug Intell Clin Pharm 1985; 19: 642-54
126. Boletín Oficial del Estado. ***Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.*** BOE número 313, de 31 de diciembre de 2001.
127. Lang JC. ***Ocular drug delivery conventional ocular formulations.*** Advanced Drug Delivery Review. 1995; 16: 39-43.
128. Larkin DFP, Kilvington S, Dart JKG. ***Treatment of Acanthamoeba keratitis with topical polyhexamethylbiguanide.*** Ophthalmology 1999:185-191.
129. Leibowitz HM. Bacterial Keratitis. En Leibowitz HM (ed.) ***Corneal disorders. Diagnosis and Management.*** Philadelphia: Saunders, 1984: 378-80
130. Leibowitz HM. ***Clinical evaluation of ciprofloxacin 0.3% ophthalmic solution for treatment of bacterial keratitis.*** Am J Ophthalmol 1991;112:34S-47S.
131. Lemp MA. Report of the National Eye Institute. ***Industry Workshop on clinical trials in dry eyes.*** CLAO J 1995; 21: 4-15.
132. Lesar TS, Fiscella RG. ***Antimicrobial drug delivery to the eye.*** Drug Intell Clin Pharm 1985;19:642-654.

133. Ljungqvist B, Reinmüller B. *The LR Method in Critical Areas Airflow Patterns and the Design of Aseptic Interventions*. Pharmaceutical Technology. 2004.
134. Lim Ji, Ca mpochiaro PA., *Sucessfull treatment of Gram negative endophthalmitis with intravítrus ceftazidime* Arch Ophthamol 1992; 110; 1686
135. Lin CP, Tsai MC, Sun CY, Chen JY, Lin SR. *Stability of self-prepared fortified antibiotic eyedrops*. Kaohsiung J Med Sci 1999 Feb; 15 (2): 80-6
136. Llopis, M.J. *Guía de Calidad en Formulación Magistral* MICOF ISBN-84-607-8991-8
137. López de Letona C. *Antecedentes de los trasplantes corneales*. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. Nº 11. N oviembre 1999.
138. López de Letona C. *Colirios y otros remedios oculares en el siglo XVIII*. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. Nº 7. Julio, 2000.
139. Makley TA, Suie T. *Bacterial flora of the lids and conjuntiva before, during and after intraocular surgery*. Ann Ophthalmol 1971; 3: 989-990.
140. Machemer R, Sugita G, Tano Y. *Treatment of intraocular proliferation with intravitreal steroids*. Trans Am Ophth Soc 1979; 77: 177-178.
141. Lehman OJ, Robe rts CJ, Ikram et al. *Association between noadministration of subconjuntival cefuroxime and postoperative endophthalmitis*. J Cataract Refract Surg. 1997 Jul-Aug; 23(6):889-93
142. Malmborg, A., M. Wingren, P. Bonfield, and G. McDonnell. 2001. *Room decontamination with vapourized hydrogen peroxide*. Cleanrooms. Nov., 2001.
143. Mandell-Brown M, Johnson JT , Wagner RL. *Cost-effectiveness of prophylactic antibiotics in head and neck surgery*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1984;92:520.
144. Marticorena J, Gomez-Ulla F, Fernandez M, Pazos B, Rodriguez-Cid MJ, Sanchez-Salorio M. *Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone acetone for the treatment of myopic subfoveal choroidal neovascularization*. Am J Ophthalmol 2006; 142: 335-337.
145. *Martindale*. 32th Edition. USA Pharmaceutical Press, 1999.103
146. *Martínez Hernández, A; Castillo Romero, I; Luque Infantes,R Estabilidad de un colirio de povidona iodada al 5%. Comunicación XL Congreso de la SEFH. 1995. Toledo*
147. Mathers WD. *Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye*. Ophthalmology 1993; 100: 347-351.

148. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, J ester JV. ***Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis***. *Cornea* 1991; 10: 277-285.
149. McBride HA, Martínez DR, Trang JM et al. ***Stability of gentamicina sulfate and tobramycin sulphate in extemporaneously ophthalmic solutions at 8°C***. *Am J Hosp Pharm* 1991; 48: 507-9
150. McElhiney LF. Comunicación en el foro de formulación magistral de la International Society of Pharmaceutical Compounding. <http://www.isphc.com>. 28 de marzo de 2005.
151. McEvoy GK (ed): ***AHFS Drug Information-97***. Bethesda, MD, American Society of Health-System Pharmacists, 1997.
152. McEvoy GK. ***AHFS Drug Information 2001***. Bethesda MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2001: 146-148.
153. ***Medline Plus***. Enciclopedia médica. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus>, Entrada: 18 de febrero de 2004.
154. Mendivil Soto, A. Mendivil, M. ***The effect of topical povidone-iodine, intraocular vancomycin, or both on aqueous humor cultures at the time of cataract surgery*** *American Journal of Ophthalmology*. Vol 131, Issue 3, March 2001. pg 293-300
155. Merayo-LLoves, J, Torres R. Berra A. ***Estudios de laboratorio en Superficie Ocular***. Ed. Sociedad Española Oftalmología. 2004. LXXX Ponencia Oficial
156. Merck. ***Manual de Medios de Cultivo***. Darmstadt: Merck; 1994.
157. Millodot M. ***The influence of age on the sensitivity of the cornea***. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977; 16: 240-242.
158. Mishima S. ***Clinical pharmacokinetics of the eye***. *Invest Ophthalmol. Vis Sci*. 1981; 21:504-41.
159. Moldeus P, Cotgreave IA, Berggren M. ***Lund protection by a thiol-containing antioxidant: N-acetylcysteine***. *Respiration* 1986; 50(suppl 1):31- 42
160. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. ***The catalog of human cytokeratins. Patters of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells***. *Cell* 1982; 31: 11-24.
161. Monserrat V, Sanahuja M, Mo nte E, Ro má E, Escribá J, Pla nells C. ***Influencia de la concentración, temperatura, y vehículo sobre la estabilidad de un colirio de amikacina***. En: Nápál V, Bejarano D, (eds.). *XLI Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*, Sevilla 1996.
162. Montan PG, Wejde G, Koranyi G, Rylan der M. ***Prophylactic intracameral cefuroxime. Efficacy in preventing endophthalmitis after cataract surgery***. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28: 977-981.
163. Montero Moreno, JA, Ruíz Moreno JM, Fernández Muñoz, M; De la Vega, Galiana, C. ***Empleo del acetónido de triamcinolona intravítreo en la patología del segmento posterior***

164. Moreno S, Roca M, del Pozo A. **Estabilidad de colirios de vancomicina mediante cromatografía líquida de alta resolución.** *Cienc Pharm* 1996; 6(2): 77-81
165. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, Sears JE, Benz M, Sinesterra JP, et al. **Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection.** *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 791-796.
166. Na BK, Hwang JH, Shin EJ, Song CY, Jeong JM, Kim J. C. **Analysis of human amniotic membrane components as proteinase inhibitors for development of therapeutic agent of recalcitrant keratitis.** *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: S90.
167. Nahata M, Hipple T. **Pediatric drugs formulations.** Cincinnati. 2a Edición, Harvey Whitney Books Company, 1990
168. Nahata MC, Miller MA, Durrell DE. **The stability of Vancomycin hydrochloride in plastic syringes.** *Am. J. Hosp. Pharm.*; VOL 44 ISS Apr 1987, P802-804, (REF 9) ASHP
169. NCF, **Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario - Anexo 1: Fabricación de Medicamentos Estériles.** EU, 20 03. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
170. Nichols BA, Chiappino ML, Dawson CR. **Demonstration of the mucous layer of the tear film by electron microscopy.** *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 464-473.
171. Niederkorn JY. **The immune privilege of corneal grafts.** *J Leukoc Biol.* 2003; Aug 74 (2): 167-71.
172. Obiols Álvarez JR, Beaus Romero R. **Validación de los sistemas de filtración esterilizante.** *Industria Farmacéutica.* Mayo/Junio 2005: 86-97.
173. Oelschläger H, Canenbley R. **Clear indication of chlorhexidine dihydrochloride precipitate in isotonic eye-drops: report based on experience on the use of chlorhexidine as a preservative.** *Pharm Ztg* 1983; 128: 1166-1168.
174. O'Day DM. Intraocular infections. En: Spaeth GL (ed.) **Ophthalmic surgery. Principles and practice.** Philadelphia, Saunders Company 1982.
175. Oldham B, Andrews V. **Control of microbial contamination in unpreserved eyedrops.** *British Journal Ophthalmology* 1996; 80 (7): 588-91.
176. Oliveira Batistuzzo, J.A. ; Masayuki Itaya; Yukiko Eto. **Formulario Médico Farmacêutico** Ed. Pharmabooks 2006. Sao Paulo.Brasil. ISBN 85-89731-12-X
177. OMS. Comité de expertos de la OMS en e especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. **Serie de Informes Técnicos de la OMS.** Ginebra: OMS; 1992. Serie de Informes Técnicos: 32.

178. Organización Nacional de Trasplantes. *Trasplante de Córnea* <http://www.ont.es/> Entrada.25 de febrero de 2005.
179. **Orden SCO/3262/2003**, de 18 de noviembre, por el que se aprueba el Formulario Nacional. BOE número 283, de 26 de noviembre; corrección de errores en BO E número 297, de 12 de diciembre de 2003.
180. Orts A. *Fundamentos de farmacología ocular*. Ed. Asociación de Amigos de la Escuela de Óptica. Madrid, 1994.
181. Osborn E, Baum JL, Ernst C, Koch P. *The stability of ten antibiotics in artificial tear solutions*. *Am J Ophthalmol* 1976; 82: 775-80
182. Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S. *Intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion*. *Am J Ophthalmol* 2003; 3: 419-425.
183. Pérez Hernández, E. *Generación de agua purificada según la USP 24*. Ed. ALCION. Industria farmacéutica nº 97. pg 47-52
184. Peyman GA. *Intravitreal injections*. *Sur Ophthalmol*. 1977; 21:332, 339-46
185. Peyman GA, Herbest R. *Bacterial endophthalmitis: treatment with injection of gentamicin and dexametasone*. *Arch Ophthalmol*. 1974; 91: 416-8
186. Pflugfelder SC, Tseng SCG, Yoshino K, Monroy D, Felix C, Reis BL. *Correlation of goblet cell density and mucosal epithelial membrane mucin expression with rose bengal staining in patients with ocular irritation*. *Ophthalmology* 1997; 104: 223-235.
187. Pflugfelder SC, Huang AJW, Schuchovski PT, Pereira IC, Tseng SCG. *Conjunctival cytological features of primary Sjogren syndrome*. *Ophthalmology* 1990; 97: 985-991.
188. *Pharmaceutical Excipients 2000* CD-ROM. American Pharmaceutical Association Washington, DC, 2000.
189. Pharmacopeia. *The United States Pharmacopeia*. The official compendia of standards. USP XXVIII. USA: United States Pharmacopeia Convention Inc; 2005.
190. Prabhasawat P, Tseng SCG. *Frequent association of delayed tear clearance in ocular irritation*. *Br J Ophthalmol* 1998; 182: 666-675.
191. Price-Schiavi SA, Meller D, Jing X, Carvajal ME, Tseng SCG, Carraway KL. *Sialomucin complex at the rat ocular surface: a new model for ocular surface protection*. *Biochem J* 1998; in press.
192. Prydal JI, Campbell FW. *Study of precorneal tear film thickness and structure by interferometry and confocal microscopy*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 1.996-2.005.
193. Puerto Cano, R. *Adaptación Práctica al RD175/2001 de 23 de febrero de Normas de Correcta Fabricación y Control de Calidad de Fórmulas Magistrales y Preparados Oficinales de un Laboratorio de una Oficina de Farmacia de la Comunidad de*

- Madrid.** Tesis Doctoral. Universidad Complutense. Facultad de Farmacia. Enero 2002
194. Puigventos F, et al. **Manual de Fórmulas Magistrales y Normalizadas del Hospital Son Dureta.** Servicio de Farmacia. Palma de Mallorca, 1992.
195. Quesado Ruiz M, Delgado Ruiz F, Manzano Martín MV et al. **Colirio de cefuroxima: A propósito de un caso.** En: V. Napal (e ds.). XXV Congreso de la SEFH pg 81-2. 1991.
196. Quiroga, E. Corral Aragón, A. **Estudio de Estabilidad de N-Acetil-Cisteína en Colirio** Congreso Infarma 2012. Madrid. Comunicación poster En <http://farmaciamaagistral.com/> entrada 27/11/2012
197. Quiroga, E. **Programa de Buenas Prácticas de Preparación en Farmacia. BPPF.** Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires.
198. Radford CF, Bacon AS, Dart, JKG, et al. **Risk factors for acanthamoeba keratitis in contact users: a case control study.** Br Med J 1995; 310:1567-1570.
199. Read J, Goldberg MF. **Comparison of medical treatment for Traumatic Hyphema.** Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1974;78:799-815.
200. **Real Farmacopea Española** Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo . MSC. I edición
201. **Real Farmacopea Española** 3ª Edición. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ISBN-84-340-1585-4
202. Reynolds LA, Closson RG: **Extemporaneous ophthalmic preparations.** Vancouver. Applied Therapeutics Inc., 1993
203. Richard G, et al. **Stability of cyclosporine 1% in artificial tears.** J Ocul Ther. 1996; Spring 12 (1): 1-4.
204. Richards RME, McBride RJ. **Enhancement of benzalkonium chloride and chlorhexidine activity against Pseudomonas aeruginosa by aromatic alcohols.** J Pharm Sci 1973; 62: 2035-2037.
205. Rickloff, J. Validation **Fundamental Principles of Isolator Decontamination.** Advanced Barrier Concepts, Inc. North Carolina, 2001. p. 1-4.
206. Rodríguez España E., Lago Rivero N., González Costas S., Pedrido Reino E., Martínez Vilela E., Paradela Carreiro, A. **Cefuroxima intracamerular para prevención de endoftalmitis tras cirugía de cataratas** Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (Xeral-Cies). Vigo. Pontevedra. Comunicación Congreso SEFH. Valencia 2008.
207. Robert PY, et al. **Collyrie a la cyclosporine A: fabrication, toxicité, Pharmacocinétique et indications en l'an 2000.** J Fr Ophthalmol. 2001;24 (5): 527- 535.
208. Roca M, Pontón JL, López C, Marco F, Ribas J. **Formulación magistral de colirios: Estudio de la estabilidad en cuatro casos.** Farm Hosp

- 1991; 15: 41-3
209. Roesel, M; Tappeiner, C *et al.* **Comparison Between Intravitreal and Orbital Floor Triamcinolone Acetonide After Phacoemulsification in Patients With Endogenous Uveitis** *American Journal of Ophthalmology*, Volume 147, Issue 3, March 2009, Pages 406-412
210. Rolando M, Refojo MF, Kenyon KR. **Tear water evaporation and eye surface diseases.** *Ophthalmologica* 1985; 190: 147-149.
211. Roth DB, Chieh J, Spirn MJ, Green SN, Yarian DL, Chaudhry NA. **Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection.** *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1279-1282.
212. Rubinfeld RS, Cohen EJ, Arentsen JJ. **Diphtheroids as ocular pathogens.** *Am J Ophthalmol* 1989;108:251-254.
213. Ruiz-Moreno JM, Montero J, Barile S. **Triamcinolone and PDT to treat exudative age-related macular degeneration and submacular hemorrhage.** *Eur J Ophthalmol* 2006; 16: 426-434.
214. Russell AD, Furr JR. **Comparative sensitivity of smooth, rough and deep rough strains of Escherichia coli to chlorhexidine, quaternary ammonium compounds and dibromopropamide isethionate.** *Int J Pharmaceutics* 1987; 36: 191-197.
215. Saint-Lorant, G.; Bechade E *et al.* **Mise en place et validation d'une préparation hospitalier des collyres antibiotiques renforcés pour le traitement des abcès de cornée et des endophtalmies** Communication affiche in 57 EMÉS JOURNÉES DE L'APHO, Nantes, 7-8 Octobre 2004
216. Sacu, S; Varga, A; *et al.* **Fluencia reducida Versus Terapia Fotodinámica Estándar en Combinación con Triamcinolona intravitrea** *Br. J. Ophthalmol.* 2008 92: 1
217. Salazar Macián, R **Gestión de la Calidad en el Desarrollo y Fabricación Industrial de Medicamentos** Ed. Ramón Salazar Macián, 2001
218. Salazar M, Fernández V, Moreno PJ, Sierra F, Hernández J. **Estudio de la estabilidad de una formulación rápida y sencilla de un colirio de vancomicina.** *Farmacia Hospitalaria* (Madrid) 2001; 25: 49-50
219. Salm, TJ Kaur, S Lancey, RA Okike, ON Pez zella AJ **Reduction in Bleeding After Heart Operations with the Use of Prophylactic Epsilon-Aminocaproic Acid.** Boston Univ., MA. School of Medicine **Source:** Govt Reports Announcements & Index (GRA&I), Issue 14, 2009
220. Sandle T. **Particle Monitoring and Control.** PMPS Sterile Manufacturing. USA. 2003.
221. Sandra Levy. **Get ready for new sterile compounding regulations.** *Drug Topics* November. 17, 2003;147:41. Copyright © 2003 and

published by Advanstar / Medical Economics Healthcare Communications at Montvale, NJ 07645-1742.

222. an Miguel, MT, Fernández Gómez, V., Robles García, IS., Vila Clérigues, N, Nájera Pérez, MD, Alonso Herreros, JM, ***Seguimiento durante un año de la reformulación de especialidades farmacéuticas en un hospital de referencia.*** Farm Hosp 1996; 20 (1): 41-47
223. Santos Ramos 8, Guerrero Aznar MD. ***Administración de medicamentos. Teoría y Práctica.*** Ed. Díaz de Santos. Madrid, 1994.
224. Sherwood DR, Rich WJ, Jacob JS, Hart RJ, Fairchild YL. ***Bacterial contamination of intraocular and cataract extraction.*** Eye 1989; 3: 308-312.
225. Sklubalova Z. ***Antimicrobial agents in eye drops.*** Ceska Slov Farm. 2004; May, 53 (3): 107-16.
226. Shaker LA, Russell AD, Furr JR. ***Aspects of the action of chlorhexidine on bacterial spores.*** Int J Pharmaceutics 1986; 34: 51-56.
227. Shell JW. ***Pharmacokinetics of topically applied ophthalmic drugs.*** Surv Ophthalmol 1982; 26: 207-18.
228. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. ***Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction.*** Arch Ophthalmol 1995; 113: 1.266-1.270.
229. Shimazaki J, Shinozaki N, Tsubota K. ***Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon.*** Br J Ophthalmol 1998; 82: 235-240.
230. Shine WE, McCulley JP. ***The role of cholesterol in chronic blepharitis.*** Invest Ophthalmol Vis Sci 1991; 32: 2.272-2.280.
231. Shine WE, McCulley JP. ***Keratoconjunctivitis sicca associated with meibomian secretion polar lipid abnormality.*** Arch Ophthalmol 1998; 116: 849-852.
232. Schlaegel TF. ***Accidental intraocular injection of depot corticosteroids.*** Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1974; 78: 874-855.
233. Sorsby A, Symons HM. ***Amniotic membrane grafts in caustic burns of the eye.*** Br J Ophthalmol 1946; 30: 337-345.
234. Starr MB. ***Prophylactic antibiotics for ophthalmic surgery.*** Surv Ophthalmol 1983; 27: 353-373.
235. Stevens JD, Matheson MM, ***Survey of the contamination of eyedrops hospital inpatients and recommendations for the changing of current practice in eyedrop dispensing.*** British Journal Ophthalmol 1992; 76: 36-8.

236. Tabor E, Bostwick DC, Evans CC. **Corneal damage due to eye contact with chlorhexidine gluconate [letter]**. *JAMA* 1989; 261: 557-558.
237. Tano Y, Chandler D, Machemer R. **Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide**. *Am J Ophthalmol* 1980; 90: 810-816.
238. **The Merck Index**. 12th Edition. USA. Merck Research Laboratories. Division of Merck & Co, Inc. Whitehouse Station, N.J., 1996.
239. **The United States Pharmacopeia 26 & The National Formulary 21**. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville MD, 2003.
240. Tognetto D, Zenoni S, Sanguinetti G, Haritoglou C, Ravalico G. **Staining of the internal limiting membrane with intravitreal triamcinolone acetonide**. *Retina*. 2005; 25: 462-467.
241. Torrón Fernández-Blanco C, Ruíz-Moreno O, Ferrer Novella E, Honrubia López FM. **“Edema Macular Quístico Pseudofáquico. Detección Mediante Optical Coherence Tomografía”**. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología SEO. Nº-3 Marzo 2006
242. Tortajada M, et al. **Métodos para aumentar la hidrosolubilidad de fármacos**. Industria Farmacéutica. 2005; Mayo/Junio: 70-78.
243. Toxnet. **Databases on toxicology, hazardous chemicals and related areas**. En: <http://toxnet.nlm.nih.gov> , En trada:24 de enero de 2006.
244. 3M Productos Microbiológicos. **Guía de interpretación para el recuento de mesófilos aerobios**. USA. México. 2005. p 24-9.
245. 3M Microbiológicos. **Guía de interpretación para el recuento de hongos y levaduras**. USA. México. 2005. p. 24-9.
246. Trissel A. Lawrence **Handbook on Injectable Drugs** 12TH Edition. American Society of Health-System Pharmacist, Inc. ISBN-1-58528-041-0
247. Trissel Lawrence, A. **Trissel's Stability of Compounded Formulations**. 3nd ed. Washington, DC: American Pharmacist Assotiation. AphA. 2005
248. Tseng SCG, Tsubota K. **Important concepts for treating ocular surface and tears disorders**. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 825-835.
249. Tseng SCG, Hatchell D, Tiemey N, Huang AJW, Sun T-T. **Expression of specific keratin markers by rabbit corneal, conjunctival, and esophageal epithelia during vitamin A deficiency**. *J Cell Biol* 1984; 99: 2.279-2.286.
250. Tsubota K, Toda I, Yagi Y, Ogawa Y, Ono M, Yoshino K. **Three different types of dry eye syndrome**. *Cornea* 1994; 13: 202-209.
251. Tsubota K, Nakamori K. **Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics**. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 155-158.
252. Tsubota K, Toda I, Saito H, Shinozaki N, Shimazaki J. **Reconstruction of the corneal epithelium by limbal allograft transplantation for**

- severe ocular surface disorders*. Ophthalmology 1995; 102: 1.486-1.496.
253. Ubels J, Loley K, R ismondo V. **Retinol secretion by the lacrimal gland**. Invest Ophthalmol Vis Sci 1986; 27: 1.261-1.269
254. USP XXIV/NF19. **United States Pharmacopeia XXIV/National Formulary 19. Suppl 1**. Rockville, MD: US Pharmacopeial Convention, In; 1999: 1529, 2600-2601.)
255. **USP<797>Pharmaceutical Compounding Sterile Preparations Regulations** USP. Chapter <797> Jan. 1, 200 4, replace USP Chapter 1206, Sterile Drug Products for Home Use
256. USP. Second Supplement to USP 24-NF19. <85> **Bacterial Endotoxins**. Rockville, MD: United States Pharmacopeia (2000); 2875 – 287
257. Van Klink F, Taylor WM, Alizadeh H, et al. **The role of macrophages in Acanthamoeba keratitis**. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996;37:1271-1281.
258. Van Setten G-B, Viinikka L, Tervo T. **Epidermal growth factor is a constant component of normal human tear fluid**. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1989; 22: 184-187.
259. Velarde JI, et al. **Corneal graft data collection: evaluation of results 1995-2000**. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. Nº 7. Julio 2004.
260. Vila Jato JL. **Tecnología Farmacéutica**. Vol. I y 11. 18 Edición. Síntesis, S.A. Madrid, 1997.
261. Walker SE, Madden MJ **Thermal stability of tobramycin in a tobramycin/phenylephrine inhalation solution** Can. J. Hosp. Pharm.; VOL 39 ISS Aug 1986, P92-95, (REF 15)
262. Watanabe H, Fabricant M, Tisdale AS, Spurr-Michaud SJ, Lindberg K, Gipson IK. **Human corneal and conjunctival epithelia produce a mucin-like glycoprotein for the apical surface**. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995; 36: 337-344.
263. Wejde G, Samolov B, Seregard S, Koranyi G, Montan PG. **Risk factors for endophthalmitis following cataract surgery: a retrospective case-control study**. J Hosp Infect 2005; 61: 251-256.
264. Wilson CA, Berkowitz BA, Sat o Y, An do N, Handa JT, De Juan E Jr. **Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation**. Arch Ophthalmol 1992; 110: 1155-1159.
265. Wilson CG. **Topical drug delivery in the eye**. Experimental eye research. 2004; 78:737-743.
266. Wilson A. **To preserve or not preserve, is that the question?** British Journal Ophthalmology 1996; 80 (7): 583-4.
267. Woods, DJ. **Formulation in pharmacy practice**. 2nd ed. Dunedin, NZ: PharmaInfo Tech, 2001

-
268. Wolff E. ***The muco-cutaneous junction of the lid margin and the distribution of the tear fluid.*** Trans Ophthalmol Soc U.K. 1946; 66: 291-308.
269. Yee, E; Fiscella, RK; Winarko, T. ***Topical polyhexamethylene biguanide (pool cleaner) for treatment of acanthamoeba keratitis*** Source: Am. J. Hosp. Pharm.; VOL 50 ISS Dec 1993, P2522-2523, (REF 4)
270. Zenigin N, Tol H, Gunduz K, Okudan S, Balci S, Endogru H. ***Meibomian gland dysfunction tear film abnormalities in rosacea.*** Cornea 1995; 14: 144-146.
271. Zhang YP, Trissel LA. ***Stability of aminocaproic acid injection admixtures in 5% dextrose injection and 0.9% sodium chloride injection*** Intl. J. Pharm. Compound.; VOL 1 ISS 2 1997, P132-136, (REF 5)

ANEXOS

ANEXO I.- CLASIFICACIÓN/GRADOS DE SALAS LIMPIAS

LÍMITE MÁXIMO DE PARTÍCULAS SEGÚN CLASIFICACIÓN NCF/ISO DE SALAS

CLASE NCF	Número de Renovaciones POR HORA	Número máximo Partículas / m ³ EN REPOSO		Número máximo Partículas / m ³ FUNCIONANDO	
		≤0,5µm	5µm	≤0,5µm	5µm
GRADO A	5-20	3.520	20	3.520	20
GRADO B	5-20	3.520	29	352.000	2.900
GRADO C	5-20	352.000	2.900	3.520.000	29.000
GRADO D	5-20	3.520.000	29.000	Sin definir	Sin definir

CLAS E ISO	LÍMITE MÁXIMO DE PARTÍCULAS POR M ³ DE AIRE SEGÚN CLASE Y TAMAÑO DE PARTÍCULA (µm)					
	≥0,1 µm	≥0,2 µm	≥0,3 µm	≥0,5 µm	≥1 µm	≥5 µm
ISO 1	10	2				
ISO 2	100	24	10	4		
ISO 3	1000	237	102	35	8	
ISO 4	10000	2370	1020	352	83	
ISO 5	100 000	23700	10200	3520	832	29
ISO 6	1.000.00 0	23700 0	10200 0	35200	8320	293
ISO 7				352000	83200	2930
ISO 8				3520000	832000	29300
ISO 9				3520000 0	832000 0	29300 0

ANEXO II.- CUALIFICACIÓN DE SALAS LIMPIAS

ENSAYOS EN NORMAS ISO 14644-1:2000 ; ISO 14644-3:2006

B-4 y B-5

* Ensayo de conformidad (demostración del cumplimiento continuo) Se efectúa con sala "en funcionamiento" o "en reposo", según se haya definido			
Prueba	Periodicidad (intervalo máximo de tiempo entre ensayos)		Procedimiento
Contaje de partículas	Para las clases ISO desde 1 a 5	6 meses *	ISO 14644 -1 Anexo B
	Para las clases ISO desde 6 a 9	12 meses*	
* Ensayos adicionales Se efectúan con la sala "operacional" o "en reposo", según se haya definido. Los ensayos se determinarán por acuerdo entre el suministrador y el cliente, de entre los siguientes:			
Prueba	Periodicidad (Intervalo máximo de tiempo entre ensayos)		Procedimiento
Velocidad del aire	Para todas las clases ISO desde Clase-1 a Clase-9	12 meses *	ISO 14644 – 3 B-4
Caudal del aire			ISO 14644 – 3 B-4
Presión diferencial **			ISO 1464 – 3 B-4
* Ensayos opcionales Se efectúan con la sala "operacional" o "en reposo", según se haya definido. Los ensayos se determinarán por acuerdo entre el suministrador y el cliente, de entre los siguientes:			
<i>Prueba</i>	Periodicidad (Intervalo máximo de tiempo entre ensayos)		Procedimiento
Fuga de los filtros instalados	Para todas las clases ISO desde Clase-1 a Clase-9	24 meses	ISO 14644 – 3 B-6
Visualización del flujo del aire			ISO 14644 – 3 B-7
Recuperación			ISO 14644 – 3 B-13
Fuga contenida ***			ISO 14644 – 3 B-14
Notas: (*) Si la instalación dispone de un sistema de control continuo o frecuente de la concentración de partículas en el aire y de la presión diferencial, el intervalo puede ser ampliado, siempre y cuando los resultados sean correctos. (**) Únicamente en salas limpias totalmente cerradas. (***) La prueba de fuga contenida se efectúa entre locales adyacentes cuando el diferencial de presión es inferior a 30 Pascales			

