

Las preparaciones destinadas a uso oftálmico

S. Terradas Campanario

Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Las preparaciones destinadas a un uso oftálmico deben ser formuladas de manera que sus valores de pH y osmolaridad se aproximen lo máximo posible a los valores fisiológicos, para evitar la irritación del ojo. Aun así, muchos fármacos no son químicamente estables ni hidrosolubles a un pH próximo a 7,4, pero esto puede resolverse por la capacidad tampón de las lágrimas dentro de un rango de 3,5-8¹.

Además, estas preparaciones deben ser estériles y, si son soluciones, deben ser transparentes. Idealmente, no deben contener conservantes, ya que pueden aportar toxicidad al tejido ocular¹.

En el caso de preparaciones intraoculares, además hay que prestar una especial atención al volumen prepa-

rado, para evitar un aumento de la presión intraocular tras su administración, y la máxima asepsia en su preparación para evitar posibles casos de endoftalmitis².

Aparte de la estabilidad fisicoquímica, debe evaluarse también la estabilidad microbiológica de los preparados. La «Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria»³ (GBPP) clasifica las preparaciones estériles en distintos grados de riesgo, teniendo en cuenta los siguientes factores: el proceso de preparación, la vía de administración de la preparación, el perfil de seguridad del medicamento, la cantidad de unidades preparadas, la distribución de la preparación y la susceptibilidad de contaminación microbiológica.

TABLA 1

Nivel de riesgo y requisitos de la preparación/conservación

Nivel de riesgo	Requisitos de preparación	Requisitos de conservación
Si el conjunto de letras contiene al menos una D, la preparación se considera de riesgo alto	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca)	<ul style="list-style-type: none"> • 24 h, temperatura ambiente • 2 días, frigorífico (2-8 °C) • 45 días, congelador (≤-20 °C) • 90 días, liofilizado
Si el conjunto de letras contiene al menos una C, o tres o más B (y no contiene ninguna D), se considera una preparación de riesgo medio	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca)	<ul style="list-style-type: none"> • 30 h, temperatura ambiente • 9 días, frigorífico (2-8 °C) • 45 días, congelador (≤-20 °C) • 90 días, liofilizado
Si el conjunto de letras contiene menos de tres B (ninguna C ni D), se considera una preparación de riesgo bajo	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca)	<ul style="list-style-type: none"> • 48 h, temperatura ambiente • 14 días, frigorífico (2-8 °C) • 45 días, congelador (≤-20 °C) • 90 días, liofilizado
	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado	<ul style="list-style-type: none"> • 12 h, temperatura ambiente • 24 h, frigorífico (2-8 °C) • 7 días, congelador (≤-20 °C)
	Unidad de enfermería en planta, sin ambiente controlado	<ul style="list-style-type: none"> • 1 h, temperatura ambiente • 1 h, frigorífico (2-8 °C) • No congelar

Correspondencia:

S. Terradas Campanario.

Correo electrónico: sterradas@vhebron.net

Tabla 2

Estabilidad fisicoquímica de los colirios y preparados intraoculares realizados en el Servicio de Farmacia del Área General del Hospital Vall d'Hebron (Barcelona)

Composición	Estabilidad fisicoquímica			
	Conservación			
	TA	2-8 °C	Congelador	Referencia
Colirios				
Anfotericina B desoxicolato 5 mg/mL	–	12 d	–	1
Anfotericina B desoxicolato 2 mg/mL	–	7 d	–	2
Anfotericina B liposomal 5 mg/mL	180 d	180 d	–	3
Amikacina 50 mg/mL	–	30 d	180 d	4
Colistimetato sódico 10 mg/mL	–	7 d	–	5
Ceftazidima 50 mg/mL	24 h	7 d	180 d	4
Tobramicina 20 mg/mL	–	–	60 d	6
Vancomicina 50 mg/mL	14 h	30 d	180 d	4
Vancomicina 14 mg/mL	60 d	60 d	180 d	7
Voriconazol 10 mg/mL	–	30 d	90 d	8
Intraoculares				
Aflibercept 2 mg/0,05 mL	–	9 d	–	9 y 10
Alteplasa 250 µg/mL	8 h	24 h	365 d -70 °C	11
Anfotericina B desoxicolato 10 µg/0,1 mL	24 h	24 h	–	12
Amikacina 0,4 mg/0,1 mL	–	24 h	60 d	3, 13
Cefazolina 2,5 mg/0,1 mL	13 d	28 d	90 d	14
Ceftazidima 2 mg/0,1 mL	–	180 d	180 d	15
Ceftriaxona 2 mg/0,1 mL	72 h	10 d	180 d	3, 16
Cefuroxima 1 mg/0,1 mL	24 h	7 d	180 d	16, 17
Clindamicina 1 mg/0,1 mL	48 h	30 d	60 d	3, 17
Foscarnet 2,4 mg/0,1 mL	30 h	30 h	–	18 y 19
Ganciclovir 0,2 mg/0,1 mL	24 h	9 d	180 d	3, 16, 20
Ranibizumab 0,5 mg/0,05 mL	–	9 d	–	10, 21
Tobramicina 0,4 mg/0,1 mL	24 h	96 h	35 d	3, 13
Vancomicina 1 mg/0,1 mL	–	180 d	180 d	15
Voriconazol 100 µg/0,1 mL	21 d	21 d	45 d	13, 22, 23

TA: temperatura ambiente.

A cada criterio de decisión le corresponde un factor alfabético de graduación del riesgo, que va desde la A a la D; este último es el valor de mayor riesgo, reservado para las preparaciones en las

que la posibilidad de que se produzca una contaminación es alta y/o las consecuencias de un posible error de preparación pueden ser graves para el paciente.

Según esta graduación, la guía asigna un plazo de validez máximo por las condiciones de conservación (tabla 1).

El grado de riesgo de las preparaciones oftálmicas tóxicas correspondería a un nivel bajo (48 horas TA; 14 días N; 45 días C) y el de las intraoculares a un nivel medio (30 horas TA; 9 días N; 45 días C). Se asume que la estabilidad fisicoquímica de la preparación es igual o superior al plazo de validez indicado. En caso contrario, el plazo de validez debe coincidir con el periodo máximo de estabilidad fisicoquímica de la preparación y que no existe riesgo de inestabilidad de ésta al conservar en el frigorífico/congelador o liofilización.

Si se asignan plazos de validez superiores, éstos deben estar documentados bibliográficamente en una publicación de reconocido prestigio, y la formulación debe ser igual a la recogida en la bibliografía.

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

En la tabla 2 se indica la estabilidad fisicoquímica de los colirios y preparados intraoculares realizados en el Servicio de Farmacia del Área General del Hospital Vall d'Hebron. En la práctica, a los preparados elaborados por lotes, por su mayor utilización, se les intenta asignar el máximo plazo de validez posible, basado en la bibliografía. Si este plazo relativo a la estabilidad fisicoquímica es superior al indicado en la GBPP, se realiza un control de esterilidad de una muestra de producto final. ■

Bibliografía (texto)

1. USP 32-NF 27. Capítulo [1151: Formas farmacéuticas], ed. esp., 2008. The United States Pharmacopeial Convention, 12601 Twinbrook Parkway, Rockville; 731-732.
2. McElhiney LF. Compounding guide for ophthalmic preparations. Washington: American Pharmacists Association, 2013.
3. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014.

Bibliografía (tabla 2)

1. Achach K, Peroux E. Antibiotic ophthalmic solutions: stability study. *J Pharm Clin*. 1999; 18(1): 65-66.
2. Allen LV Jr. Amphotericin B 2 mg/mL ophthalmic solution. *Int J Pharm Compound*. 1998; 2(3): 223.

3. Morand K, Bartoletti AC, Bochet A, et al. Liposomal amphotericin B eye drops to treat fungal keratitis: physico-chemical and formulation stability. *Int J Pharm*. 2007; 344(1-2): 150-153.
4. Chedru-Legros V, Fines-Guyon M, Chérel A, et al. In vitro stability of fortified ophthalmic antibiotics stored at -20 degrees C for 6 months. *Cornea*. 2010; 29(7): 807-911.
5. Reynolds LA, Closson RG, eds. Extemporaneous ophthalmic preparations. Vancouver, Washington: Applied Therapeutic, 1993; 122-123.
6. Roca M, Pantón JL, López MC, Marco F, Ribas J. Formulación magistral de colirios: estudio de la estabilidad en 4 casos. *Farm Hosp*. 1991; 15: 63-65.
7. McLellan C, Ngo V, Pasedis S, Dohlman CH. Testing the long term stability of vancomycin ophthalmic solution. *Int J Pharma Compound*. 2008; 12(5): 456-459.
8. Amorós Robredo. Estudio de estabilidad a 90 días de un colirio de voriconazol tras congelación a -20°C. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona: SEFH, 2012.
9. Ficha técnica de Eylea® [en línea]. AEMPS [consultado en marzo de 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf
10. Jaffe GJ, Green GD, Abrams GW. Stability of recombinant tissue plasminogen activator. *A Ophthalmol*. 1989; 108(1): 90-91.
11. Alonso Herreros JM. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. Madrid: Díaz de Santos, 2003.
12. Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. *Retina*. 2009; 29(7): 875-912.
13. Trissell LA. Handbook on injectable drugs, 16.ª ed. Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, 2011.
14. Borst DL, Sesin GP, Cersosimo RJ. Stability of selected beta-lactam antibiotics stored in plastic syringes. *NITA*. 1987; 10(5): 368-372.
15. Mehta S, Armstrong BK, Kim SJ, et al. Long term potency, sterility and stability of vancomycin, ceftazidime, and moxifloxacin for treatment of bacterial endophthalmitis. *Retina*. 2011; 31(7): 1.316-1.322.
16. Rapp RP, Hatton J, Record K. Drug stability in plastic syringes. Health Tek® and University of KY Lexington. Chester: Repto-Med Systems Inc., 1998.
17. Hwang JM. Effect of storage temperature and pH on the stability of antimicrobial agents in MIC trays. *J Clin Microbiol*. 1986; 23(5): 959-961.
18. Woods K, Steinman W, Bruns L, et al. Stability of foscarnet sodium in 0.9% sodium chloride injection. *Am J Health Syst Pharm*. 1994; 51(1): 88-90.
19. Ficha técnica de Foscavir® [en línea]. AEMPS [consultado en marzo de 2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/59712/FT_59712.pdf
20. Phaypradith S, Vigneron J, Perrin A, et al. Stabilité des solutions diluées de ganciclovir sodique en seringues polypropylene et en poches PVC pour perfusions. *J Pharm Belg*. 1992; 47(6): 494-498.
21. Ficha técnica de Lucentis® [en línea]. AEMPS [consultado en marzo de 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf
22. Allen LV Jr. Voriconazole 2% ophthalmic drops. *Int J Pharm Compound*. 2009; 13(6): 562.
23. Sen P, Gopal L, Sen PR. Intravitreal voriconazole for drug resistant fungal endophthalmitis. *Retina*. 2006; 26(8): 935-939.