



ReFORMÚLaTE

REFORMULANDO TEMAS CANDENTES EN
ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS
ELABORADOS EN LOS SERVICIOS DE
FARMACIA

“COMPATIBILIDAD Y ESTABILIDAD DE
MEZCLAS ANALGÉSICAS ELABORADAS
PARA STOCK”

ANA MARÍA MARTÍN DE ROSALES CABRERA

Hospital Universitario Fundación Alcorcón

anamaria.martinderosales@salud.madrid.org



MEZCLAS ANALGÉSICAS Distintas aplicaciones.

Individualización

Stock



Mezclas
anestésicas-
analgésicas
intraoperatorias.

Mezclas
analgésicas
tratamiento de
dolor agudo post-
operatorio.

Mezclas
analgésicas
tratamiento de
dolor agudo.

Mezclas
analgésicas
tratamiento de
dolor crónico
oncológico y no
oncológico.

Mezclas sedación
paciente crítico y
reanimación.

Mezclas sedo-
analgesia paliativa.

Mezclas sedación
analgesia paliativa
terminal.

No existen en el mercado combinaciones analgésicas comercializadas listas para administrar.

Elaboración de estas mezclas recae en los profesionales sanitarios:

- Unidades clínica justo antes de la administración.
- Centralización en los servicios de Farmacia como mezclas estandarizadas con un periodo de validez adecuado.

READY TO USE no disponible



Protocolización de agentes utilizados en cada tipo de aplicación.

- Dosis individualizada para cada paciente por kg de peso serán mezclas preparadas en ese momento en las unidades clínicas Confirmar con BIBLIOGRAFÍA VALIDADA la compatibilidad.
- Estandarización de mezclas y concentraciones para preparación con antelación (individualizamos velocidad).
 - Análisis de riesgo y preparación en ambiente controlado.
 - Periodo de validez fisicoquímico BIBLIOGRAFIA VALIDADA.
 - Periodo de validez microbiológico.
- Diseño estudio de estabilidad.

Estudios de estabilidad fisicoquímica.



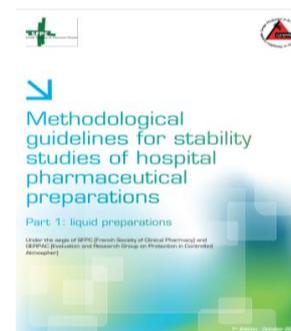
STABILIS
Sistema de estabilidad
física y química

Estabilidad y compatibilidad de los medicamentos
Elaborado a Stablis. Si desea recibir el boletín de noticias de forma trimestral, indique su dirección de correo electrónico:

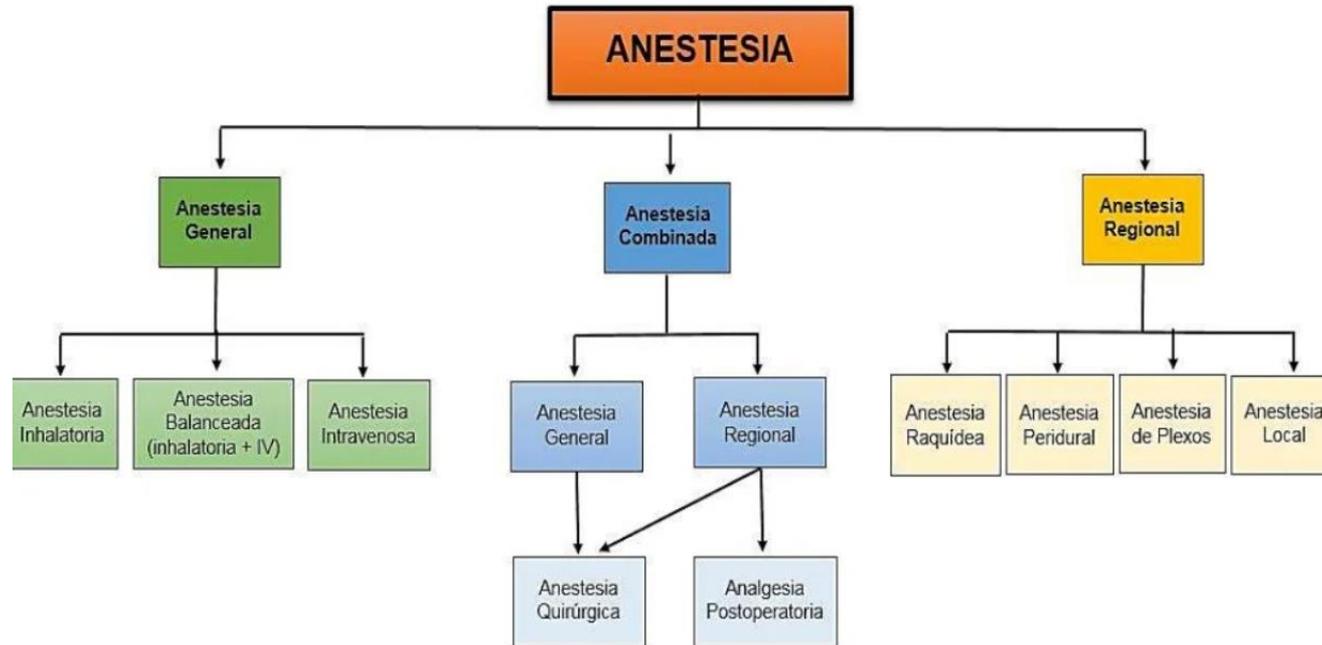
Boletín de noticias
[input type="text"]

Para cualquier duda o sugerencia, se ruega contactar : stablis@sefnarbo.es

Bases de datos		Novedades - Molécula	
Bibliografía :	1000	Stablis :	07/10/2015
Molécula :	625	Obisaco :	07/10/2015
Clase farmacológica :	20	estabilizantes & basesales :	28/09/2015
Estabilidad de las soluciones :	7029	Lactosomas :	10/09/2015
Estabilidad en mezcla :	896	Pharmosol :	10/09/2015
Incompatibilidades :	2025	Sarcos :	10/09/2015
Nombre comercial :	182	Clonazepam :	28/09/2015



Mezclas anestésicas-analgésicas intraoperatorias.



ANESTESIA GENERAL

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

- Actúan rápidamente, causan inconciencia en 20-30 seg
- **Se utilizan en la fase de inducción de la anestesia**
- Los AG que se utilizan en el mantenimiento de la anestesia son:
 - propofol (en perfusión i.v.) y
 - ketamina (sólo en intervenciones cortas)
- **La anestesia intravenosa es menos controlable que la anestesia inhalada**
- En intervenciones de larga duración se combinan con anestésicos inhalados



Fármaco	Indicaciones	Efectos adversos/Precauciones
BARBITÚRICOS: • <u>TIOPENTAL SÓDICO</u>	• Muy liposoluble • Inducción muy rápida pero recuperación lenta y resaca • Indicado en la inducción • Sólo mantenimiento de la anestesia en intervenciones MUY cortas • Margen terapéutico MUY estrecho	• Depresión cardíaca • Depresión respiratoria • Administración lenta • Necrosis por extravasación • La solución debe administrarse tras su preparación
<u>ETOMIDATO</u>	• Indicado SÓLO en la inducción • Sólo administrar en bolo lentamente • Sustituye al tiopental	• Movimientos musculares transitorios (mioclonía, discinesia) • Dolor en el lugar de inyección • Insuficiencia suprarrenal (dosis altas y larga duración)

Fármaco	Indicaciones	Efectos adversos/Precauciones
<u>PROPOFOL</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Comienzo rápido y recuperación muy rápida • Indicado en la inducción (se administra muy lentamente) y en el mantenimiento de la anestesia quirúrgica (perfusión IV o bolos repetidos) • <u>Es hipnótico no analgésico</u> • Sedación prolongada en UCI y • Técnicas diagnósticas 	<ul style="list-style-type: none"> • Produce dolor en el lugar de inyección por irritación (+ lidocaina) • Carece de efecto vagolítico • <u>SÍNDROME DE INFUSIÓN DE PROPOFOL</u> (DOSIS ELEVADAS > 4mg/Kg/h, >48 h)

Fármaco	Indicaciones	Efectos adversos/Precauciones
<u>KETAMINA</u> (IV, i.m.)	<ul style="list-style-type: none"> • Comienzo rápido, pero recuperación lenta (se acompaña de sueños desagradables y/o alucinaciones, <i>delirium</i> y conducta irracional) • Tiene propiedades analgésicas e hipnóticas • Provoca anestesia de tipo disociativo • Indicado: <ul style="list-style-type: none"> • Inductor de la anestesia (IV) en niños • Inductor de la anestesia (i.m.) en adultos no cooperantes • Sedación consciente en procedimientos muy dolorosos 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperestimulación simpática • Durante la inducción y la recuperación aparecen movimiento involuntarios y experiencias sensitivas peculiares • Administrar lentamente (min 60 seg)



Fármaco	Indicaciones	Efectos adversos
MIDAZOLAM	<ul style="list-style-type: none"> • Sedación preoperatoria (IV) • Sedación consciente y amnesia en procedimientos quirúrgicos o diagnósticos (IV o i.m. profunda) • Sedación prolongada en UCI • <u>Adultos</u>: <ul style="list-style-type: none"> • Inductor a la anestesia • sedante en anestesia combinada 	<ul style="list-style-type: none"> • Control estricto de la función cardiopulmonar

Fármaco	Indicaciones	Efectos adversos
ANALGÉSICOS-ANESTÉSICOS OPIOIDES: <ul style="list-style-type: none"> • FENTANILO • ALFENTANILO • REMIFENTANILO (se usan dosis altas)	<ul style="list-style-type: none"> • Coadyuvantes en AL • AG único en intervenciones de corta duración (cirugías ambulatorias, en bolo) • <u>Analgésico en intervenciones de larga duración</u> (bolo repetidos o en perfusión o vía i.m.) • Fentanilo indicado en el postoperatorio inmediato (IV o i.m.) 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Depresión respiratoria</u> • Bradicardia, • Hipertensión en respuesta al estrés • Rigidez de la musculatura respiratoria • Visión borrosa



ANESTESIA intravenosa

Total Intravenous Anesthesia and Target-Controlled Infusion

Drug	Loading Dose	Maintenance Infusion	Notes
Propofol ²⁶	1 mg/kg	10 mg/kg/hr for 10 minutes, then 8 mg/kg/hr for 10 minutes, then 6 mg/kg/hr thereafter	Adult regimen to achieve blood concentration of 3 µg/mL. Underdelivers to children and achieves lower blood concentration of 2 µg/mL.
Propofol ²⁵	1 mg/kg	13 mg/kg/hr for 10 minutes, then 11 mg/kg/hr for 10 minutes, then 9 mg/kg/hr thereafter	Concurrently with alfentanil infusion.
Alfentanil ⁴⁹	10-50 µg/kg	1-5 µg/kg/min	Results in blood concentration of 50-200 ng/mL.
Remifentanil ¹	0.5 µg/kg/min for 3 minutes	0.25 µg/kg/min	Produces blood concentrations of 6-9 ng/mL.
Remifentanil ¹	0.5-1.0 µg/kg over 1 minute	0.1-0.5 µg/kg/min	Produces blood concentrations of 5-10 ng/mL.
Sufentanil ⁴⁰	0.1-0.5 µg/kg	0.005-0.01 µg/kg/min	Results in blood concentration of 0.2 ng/mL for sedation and analgesia.
Sufentanil ⁴⁰	1-5 µg/kg	0.01-0.05 µg/kg/min	Results in blood concentrations of 0.6-3.0 ng/mL for anesthesia.
Fentanyl ⁴⁹	1-10 µg/kg	0.1-0.2 µg/kg/min	
Ketamine ⁴⁹	1-2 mg/kg	0.1-2.5 mg/kg/hr	Smaller dose and infusion rate for analgesia and sedation. Larger dose and infusion rate for anesthesia titrated to effect.
Midazolam ⁴⁹	0.05-0.1 mg/kg	0.1-0.3 mg/kg/hr	



Anestesiología alta incidencia de errores en el ámbito de la administración de medicamentos por la gravedad y complejidad de los actos anestésico-quirúrgicos* .

Beatriz Tauste-Hernández et al.

| Vol. 45 | N° 3 | 135 - 141 | 135



REVISIÓN

Artículo bilingüe: inglés/español

Revisión de mezclas binarias, ternarias y cuaternarias para inducción y mantenimiento de anestesia libre de opiáceos

Review of binary, ternary and quaternary mixtures for induction and maintenance of opioid free anesthesia

Beatriz Tauste-Hernández², Manuel Cortiñas-Sáenz², Francisco Dámaso Fernández-Ginés³, Juan Miguel Expósito-López⁴

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería. España. ²Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Virgen de las Nieves, Granada. España. ³Servicio de Farmacia, Hospital La Inmaculada, Hualcán Ovar, Almería. España. ⁴Servicio de RMM, Servicios Centrales de Investigación, Universidad de Almería, Almería. España.

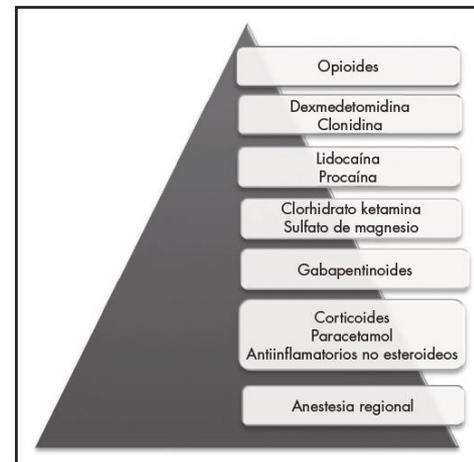
Autor para correspondencia

Beatriz Tauste Hernández
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Torrecárdenas
C/ Hermandad donantes de sangre, s/n
04009 Almería. España.

Correo electrónico:
btaustehernandez@gmail.com

Recibido el 3 de diciembre de 2020;
aceptado el 1 de marzo de 2021.

DOI: 10.7399/fh.11614



*Merino P, Álvarez J, Cruz Martín M, Alonso Á, Gutiérrez I; SYREC Study Investigators. Adverse events in Spanish intensive care units: the SYREC study. Int J Qual Health Care. 2012; 24(2):105-13. DOI: 10.1093/intqhc/mzr083

Table 2. ISMA technique (infusion technique and maintenance of analgesia) or Multimix protocol and Modified Multimix protocol

Drug	Multimix Protocol		Modified Multimix Protocol	
	Dose	Concentration	Dose	Concentration
Dexmedetomidine	50 µg	1 µg/mL	500 µg	10 µg/mL
Ketamine	50 mg	1 mg/mL	125 mg	2.5 mg/mL
Lidocaine	500 mg	10 mg/mL	1,000 mg	20 mg/mL

Rest: 0.9% saline solution up to a total volume of 50 mL.

Table 4. Physical compatibility and chemical stability in intravenous Y-site administration

Compatibility between drugs with respect to intravenous Y-site administration	Dexamethasone	Dexmedetomidine	Fentanyl	Ketamine	Lidocaine	Magnesium	Midazolam	Morphine	Propofol	Remifentanyl	Rocuronium
	Dexamethasone										
Dexmedetomidine	C**										
Fentanyl	C	C									
Ketamine	?	?	?								
Lidocaine	C	C	C	C							
Magnesium	I	C*	?	C	C						
Midazolam	I	C	C ^{1h}	C	C	C					
Morphine	C ^{4h}	C	C ^{4h}	C	C ^{4h}	C ^{8h}	C ^{24h}				
Propofol	C ^{1h}	C	C ^{1h}	C ^{1h}	C ^{1h}	C ^{1h}	I	C ^{1h}			
Remifentanyl	C	C	C	C	C***	C*	C	C	I		
Rocuronium	?	C	C	?	C	C*	C	C	?	C	

- 780 artículos revisados.
- Combinaciones 11 medicamentos.
- 45% mezclas binarias.
- 4.762 casos tratados.
- No hay información en estudios de estabilidad validados de mezclas combinadas. Pocos estudios de estabilidad en Y.

Table 5. Compatibility of drugs with respect to IV syringe administration

Compatibility of medications with respect to IV syringe administration	Dexamethasone	Dexmedetomidine	Fentanyl	Ketamine	Lidocaine	Magnesium	Midazolam	Morphine	Propofol	Remifentanyl	Rocuronium
	Dexamethasone										
Dexmedetomidine	?										
Fentanyl	?	?									
Ketamine	I	?	C*								
Lidocaine	C	?	C**	C ^{2h}							
Magnesium	?	?	?	C	?						
Midazolam	I	?	C ^{4h}	C	?						
Morphine	?	?	C ^{15m}	C ^{1h}	C	?	C ^{14h}				
Propofol	I	C	?	C	I	?	?	?			
Remifentanyl	?	?	?	?	?	?	?	?	I		
Rocuronium	?	?	?	?	?	?	?	?	?	C	

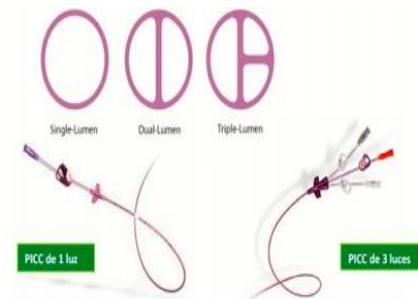
Factores alteran la compatibilidad fisicoquímica de los fármacos cuando se administran en combinación:
pH, temperatura, concentración, enlace iónico, envase, duración de la infusión y exposición a la luz.

Necesidad estudios de estabilidad

Conocer la compatibilidad entre medicamentos en mezclas analgésicas y compatibilidad en –Y.

Estrategias para disminuir el riesgo

Estandarización de las concentraciones,
Reducción de la mezcla de fármacos en envases y/o bombas de perfusión,
Bases de datos de compatibilidad existentes,
el empleo de catéteres/líneas de infusión de luces múltiples.
PROMOVER ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEZCLAS.



ANESTESIA REGIONAL

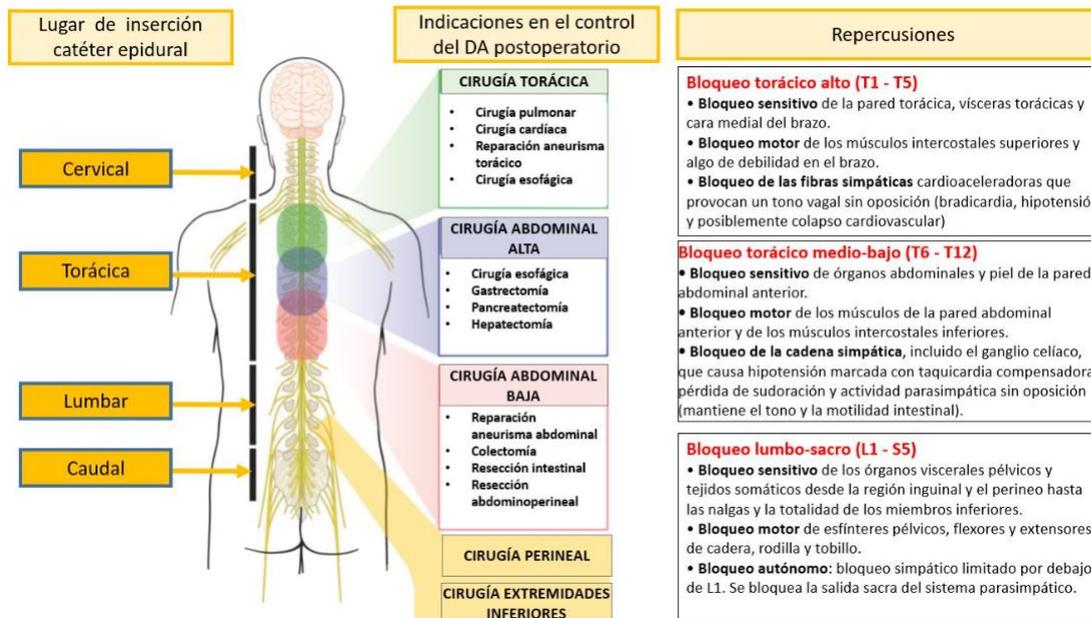
Es la abolición de la conducción de los nervios sensitivos mediante la administración de anestésicos locales. Limitación de la anestesia a determinadas zonas del cuerpo.

Anestesia regional mantiene nivel de consciencia y respiración espontánea.

Peridural o epidural, Raquídea, Perineural o en los plexos.

ANALGESIA REGIONAL POST Qx

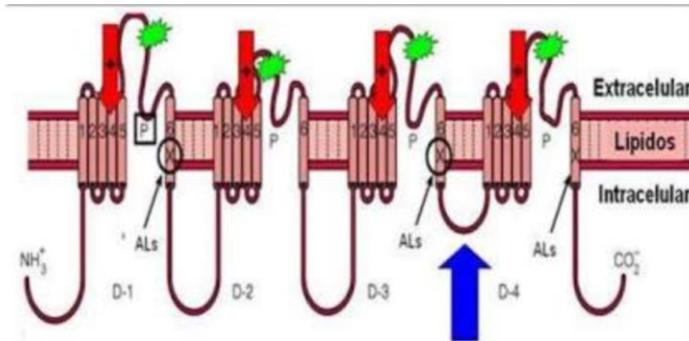




<https://dolopedia.com/categoria/anestésicos-locales-epidurales-para-el-tratamiento-del-dolor-postoperatorio>

Anestésicos locales

- Fármacos que bloquean de forma reversible y transitoria la conducción del impulso nervioso.



- Anestesia tópica
 - Anestesia por infiltración
- Anestesia por bloque nervioso
 - Anestesia por bloqueo regional

La molécula de los anestésicos locales está constituida por:

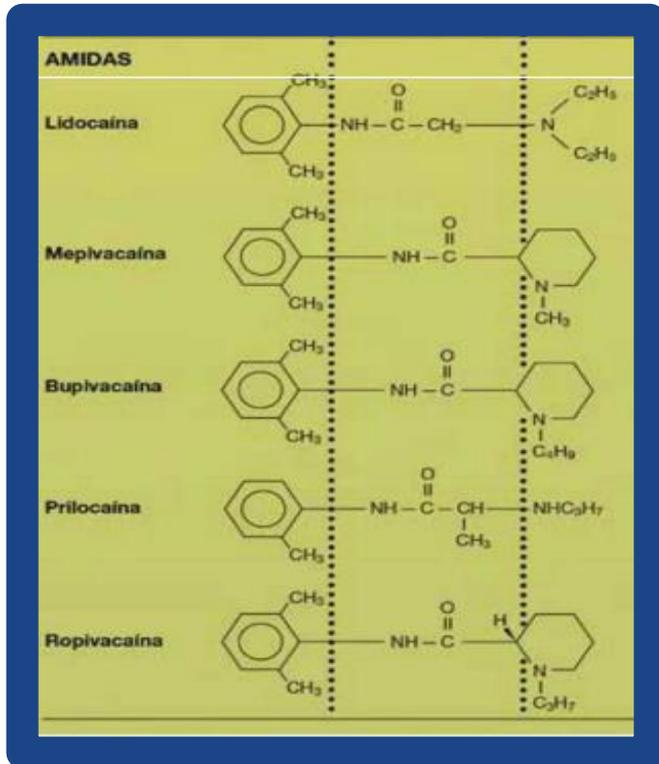
un **anillo aromático** en general bencénico, y una **amina terciaria o secundaria**, separados por una **cadena intermedia** con un enlace **éster o amida**.

ésteres: rápidamente hidrolizados en el plasma.

amidas: son degradadas y metabolizadas más lentamente por los microsomas hepáticos.

Son bases débiles que se presentan en solución como sales CLH.

Polo lipófilo	Cadena intermedia	Polo hidrófilo
 CO	O — (CH ₂) _n —	N <ul style="list-style-type: none"> R₁ R₂ ESTER
<i>Ej.: procaina, cloroprocaina, dibucaina, tetracaina</i>		
 NH	CO (CH ₂) _n —	N <ul style="list-style-type: none"> R₁ R₂ AMIDA
<i>Ej.: lidocaína, prilocaína, mepivacaína, bupivacaína, etidocaína, ropivacaína</i>		



Esta misma característica es también la que confiere mayor estabilidad fisicoquímica a los anestésicos tipo amida, permitiendo así su combinación con ácidos y bases fuertes y **disminuyendo su sensibilidad respecto a la luz y la temperatura.**

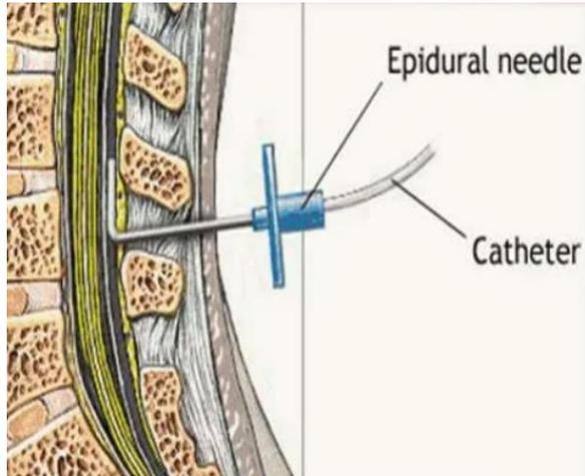
Los anestésicos que posean un valor de pKa próximo al pH fisiológico presentarán mayor proporción de forma no ionizada y serán los que con mayor rapidez penetren a través de las membranas de los nervios

El pKa es el pH al que el 50% de las moléculas se encuentran en forma ionizada y el otro 50% en forma no ionizada.

	pK _a	coeficiente partición	% unión proteínas	potencia relativa	latencia (minutos)	duración (minutos)
Lidocaína	7,7	2,9	65	2	5-10	60-120
Mepivacaína	7,6	0,8	75	2	10-15	90-180
Bupivacaína	8,1	27,5	95	8	20-30	180-360
Levobupivacaína	8,1	45-60	97	8	10-12	180-360
Ropivacaína	8,1	6	94	8	6-7	160-290

El factor pH es, por tanto, un elemento importante a la hora de determinar la efectividad del anestésico local, tanto el pH de la formulación galénica en la que vehicula, como el pH de los tejidos donde se administra. Los tejidos inflamados y/o infectados poseen un pH ácido, y en esas zonas se ve reducido el efecto anestésico del fármaco administrado.

Son moléculas quirales en las que pueden diferenciarse dos estereoisómeros: S(-) y R(+), con propiedades farmacológicas distintas en cuanto a capacidad de interactuar con los receptores biológicos, bloqueo nervioso y toxicidad. Normalmente se hallan comercializadas en forma racémica, con excepción de la levobupicaína y la ropivacaína, que están disponibles en la forma S enantiomérica SE ATRIBUYE menor neuro y cardio toxicidad



MEZCLAS EN ASOCIACION CATETER **anestésicos locales +OPIOIDES**

Aceleración del bloqueo sensitivo, un incremento de su eficacia y una mayor duración analgésica.
consigue una anestesia profunda y extensa y asimismo permite el empleo de dosis más bajas del anestésico, reduciendo la incidencia e intensidad de los potenciales efectos adversos.

DOLOR Intra y Postoperatorio,
Obstétrico, Traumático, Crónico y
Oncológico.



La bupivacaína, levobupivacaína o ropivacaína en concentraciones de 0,0625-0,125% con fentanilo 2-3 mcg/ml son las mezclas más comúnmente usadas en anestesia-analgesia peridural epidural.

Mezclas diluidas de anestésico local (0,0625 %) generalmente no producen bloqueo motor y pueden permitir a algunas pacientes deambular (“walking ” o “ Mobile ” epidural (ampliamente utilizada en obstetricia).



Estabilidad en mezcla : Bupivacaine hydrochloride						
		7,5 mg/ml	 Bupivacaine hydrochloride Morphine hydrochloride	0,2 mg/ml	20°C-25°C	540 1985
		25 mg/ml	 Bupivacaine hydrochloride Morphine sulfate Clonidine hydrochloride	50 mg/ml 2 mg/ml	37°C	90 1948
		25 mg/ml	 Bupivacaine hydrochloride Morphine sulfate Clonidine hydrochloride	50 mg/ml 2 mg/ml	4°C	90 1948
		3 mg/ml	 Bupivacaine hydrochloride Morphine hydrochloride Clonidine hydrochloride	6,66 mg/ml 0,03 mg/ml	25°C	90 ? 346
		3 mg/ml	 Bupivacaine hydrochloride Sufentanil citrate	0,02 mg/ml	26°C	10 ? 1491
		3 mg/ml	 Bupivacaine hydrochloride Sufentanil citrate	0,02 mg/ml	37°C	10 ? 1491
		3 mg/ml	 Bupivacaine hydrochloride Sufentanil citrate	0,02 mg/ml	4°C	10 1491
		1,5 mg/ml	 Bupivacaine hydrochloride Diamorphine hydrochloride	0,02 mg/ml	-18C	180 512
		1,250 mg/ml	 Bupivacaine hydrochloride Fentanyl citrate	20 µg/ml	23°C	30 60
		0,62 & 1,2 mg/ml	 Bupivacaine hydrochloride Hydromorphone hydrochloride	0,02 & 0,1 mg/ml	23°C-25°C	72 306
		0,62 & 1,25 mg/ml	 Bupivacaine hydrochloride Morphine sulfate	0,1 & 0,5 mg/ml	23°C-25°C	72 220
		1,25 mg/ml	 Bupivacaine hydrochloride Diamorphine hydrochloride	0,125 mg/ml	25°C	28 1292
		1,5 mg/ml	 Bupivacaine hydrochloride Diamorphine hydrochloride	0,02 mg/ml	25°C	24 512

Bibliografía 1723

Tipo : Periódico

Los equipos de Investigación : Mayence - University Medical Center, Johannes Gutenberg

Autores : Sattler A, Jäge J, Krämer I

Título : Physico-chemical stability of infusion solutions for epidural administration containing fentanyl and bupivacaine or lidocaine.

Número : Pharmazie ; 53. 386-391. 1998

Nivel de evidencia :

La estabilidad física :
Estabilidad química :
Otros métodos :
Comentarios :

Lista de la molécula

Bupivacaine hydrochloride

Fentanyl citrate

	25°C-30°C		 Bupivacaine hydrochloride Fentanyl citrate	0,59 & 1,25 mg/ml 2 µg/ml	32
	4-8°C		 Bupivacaine hydrochloride Fentanyl citrate	0,59 & 1,25 mg/ml 2 µg/ml	32

Bibliografía 60

Tipo : Periódico

Enlace : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10000000>

Los equipos de Investigación : Oklahoma City - University of Oklahoma Health Sciences Center, College of Pharmacy

Autores : Tu YH, Silvea ML, Allen LV Jr

Título : Stability of fentanyl citrate and bupivacaine hydrochloride in portable pump reservoirs.

Número : Am J Hosp Pharm ; 47. 2037-2040. 1990

Nivel de evidencia :

La estabilidad física :
Estabilidad química :
Otros métodos :
Comentarios :

Lista de la molécula

Bupivacaine hydrochloride

Fentanyl citrate

	23°C		 Bupivacaine hydrochloride Fentanyl citrate	1,250 mg/ml 20 µg/ml	30
	3°C		 Fentanyl citrate Bupivacaine hydrochloride	20 µg/ml 1,250 mg/ml	30

HUFA ÁREA DE FARMACIA

SOL EPIDURAL **BUFE-2 1,25 mg/ml 140 ml**

BUPIVACAINA 0.5 % S/A amp 175 mg
 FENTANILO 0.15 mg/3 ml amp (0.05mg/ml)..... 0,275 mg
 SUERO FISIOLÓGICO 100 ml
 Lote: F-03 Caduca : 02/03/2012 REFRIGERAR
 F. prep : 30/01/12

VIA EPIDURAL

HUFA ÁREA DE FARMACIA

SOL EPIDURAL **ANALGESIA PARTOS 120ml**

BUPIVACAINA 0.5 % S/A amp15 ml.....0,625 mg/ml
 FENTANILO 0.15 mg amp5 ml.....2 mcg/ml
 SUERO FISIOLÓGICO 100 ml

Lote: F-12 Caduca :02/03/2012 REFRIGERAR
 Velocidad de Infusión:
 F prep: 31/01/12 VIA EPIDURAL



Soluciones anestésicas para analgesia regional de stock.

- Solución analgesia epidural postoperatoria Bupivacaina 1,25 mg/ml + Fentanilo 2 mg/ml en Suero salino.
- Solución epidural Partos Bupivacaína 0,625 mg/ml+ Fentanilo 2 mcg/ml en suero Salino.
- Soluciones analgésicas Bupivacaína 1,25 mg/ml perineural Stock bloqueo periférico tratamiento dolor agudo cirugía vascular.

TIPO DE PREPARACIÓN STOCK

Preparaciones en serie (“*Series production process*”):

20 UNIDADES DE MEZCLAS EPIDURALES DE Bupivacaína 1,25 mg/ml + Fentanilo 2 mcg/ml en bolsa 120 ml.

Preparación para distintos pacientes.

20 unidades de elastómeros subcutáneo de Bupivacaína 1,25mg/ml 100 ml para pacientes de Cirugía vascular a partir de Bupivacaína 0,5 % 10 ml ampollas, suero salino 100 ml, infusor a velocidad 3 ml/h.

- CONTROL GRAVIMETRICO ANTES, DESPUES.
- Sobrellenado de volumen de las bolsas.
- Control en Incidencia error en preparación en serie.



**EJEMPLO 2: SOLUCION EPIDURAL FENTANILO
2 mcg/mL y BUPIVACAINA 1,25 mg/mL**

Envase	Concentración	Ingredientes	Concentraciones	Temperatura	Humedad	Protección Luz	Identificación
PVC	2 µg/ml	Bupivacaine hydrochloride	Fentanyl citrate 0,50 & 1,25 mg/ml	4-8°C	32	Protegido	1723
PVC	10 µg/ml	Droperidol Ketamine hydrochloride	Fentanyl citrate 0,05 mg/ml 1 mg/ml	4°C	30	Protegido	1993
PVC	2 µg/ml	Bupivacaine hydrochloride	Fentanyl citrate 1 mg/ml	18-22°C	184	Protegido	2308

	Riesgo	Tª amb	2-8°C	-10-30°C
Solución epidural Fentanilo-Bupivacaína lote 12 unidades preparado en CFLH sala blanca	Medio CCBAA	30h	9d	NA

**DECISION FINAL= validez de la preparación
9 días en Nevera protegido de la luz.**

EJEMPLO 2: SOLUCION EPIDURAL FENTANILO
2 mcg/mL y BUPIVACAINA 1,25 mg/mL

En el caso de **querer asignar plazos de validez superiores** se deberá realizar el test de esterilidad del producto terminado por cada lote fabricado/ o parametrizado.

	Riesgo	Tª amb	2-8°C	-10-30°C
Solución epidural Fentanilo-Bupivacaína lote 12 unidades preparado en CFLH sala blanca	Medio CCBBAA	30h	9d	NA

Test de esterilidad final parametrizado. Periodo de validez 1 mes.

PROPUESTA CAMBIO SOLUCIONES ANALGESICAS CON LEVOBUPIVACAÍNA FENTANILO STOCK.

PROTOCOLO WALKING EPIDURAL

La deambulación durante el parto posee una serie de ventajas potenciales conocidas: partos menos prolongados, menor dolor, micción espontánea, menor consumo de anestésicos locales, mayor satisfacción materna...

DOSIS TEST:

3ml lidocaína 1% (C/A).

BOLO EPIDURAL INICIAL:

8 ml Levobupiv. 0,125% + 50 mcg fentanilo.

PERFUSIÓN CONTINUA EPIDURAL (mantenimiento)

Levobupiv 0,0625% + Fentanest (2mcgr /ml) a 8 ml/h

BOLOS PCA:

8 ml (intervalo de bloqueo de 15 min).

Limite bolos en 1h: 4





FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levobupivacaína Altan 0,625 mg/ml solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro contiene 0,625 mg de levobupivacaína (como hidrocloreto).

Cada bolsa de 100 ml contiene 62,5 mg de levobupivacaína (como hidrocloreto).

Excipientes con efecto conocido: 3,5 mg/ml de sodio por bolsa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución transparente.

pH : 4,0 – 6,5

Osmolalidad: 270 – 330 mOsmol/Kg

4. DATOS CLÍNICOS

6.3. Periodo de validez

Caducidad del producto sin abrir: 30 meses.

Caducidad después de la primera apertura: El producto debe ser utilizado inmediatamente.

Caducidad después de la dilución con una solución de cloruro de sodio 0,9%:

Se ha demostrado la estabilidad química y física tanto de levobupivacaína 0,625 mg/ml como de 1,25 mg/ml durante su utilización junto con 8,3-8,4 µg/ml de clonidina, 50 µg/ml de morfina y 2 µg/ml de fentanilo respectivamente, almacenados durante 30 días a 2-8° C ó 20-22° C. Se ha demostrado la estabilidad química y física en el uso tanto de levobupivacaína 0,625 mg/ml como de 1,25 mg/ml con sufentanilo añadido a una concentración de 0,4 µg/ml, almacenados durante 30 días a 2-8° C o durante 7 días a 20-22° C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se emplea inmediatamente, los tiempos de almacenamiento para su uso y las condiciones antes de su utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser mayores de 24 horas a 2-8° C, a menos que la mezcla haya sido preparada en condiciones asepticas controladas y validadas.

**PROTOCOL AND REPORT OF
IN-USE STABILITY STUDY FOR
LEVOBUPIVACAINE 0.625 mg/ mL and
LEVOBUPIVACAINE 1.25 mg/ mL
SOLUTION FOR INFUSION IN BAGS
AFTER THE ADDITION OF
CLONIDINE, MORPHINE, FENTANYL AND
SUFENTANYL
AT TIME CLOSE TO END OF SHELF LIFE**

Ref: INF/MGR14104.01

TYPE OF STUDY	IN-USE STABILITY
RESPONSIBLE DEPARTMENT	R&D DEPARTMENT
REVIEW	1
PAGES	26

4. MATERIALS AND EQUIPMENTS

Reference substances

- Levobupivacaine- HCl batch 850010708, S-403-5 (purity 100.2 %; expiry date 05/2014)
- Impurity RPV/01 (2,6 -pipecoloxylidide) batch 30640606, S-253-5 (purity 99.7 %; expiry date 05/2014)
- 2,6-DMA (2',6' - Dimethylaniline) batch 190606, S-254-5 (purity 100 %; expiry date 09/2014)
- Bupivacaina- HCl (racemic mixture) batch 2.0 code B1160000, S-339-2 (purity 99.6 %, expiry date N/A)

Tested batches of finished product

This in-use stability study will be carried out at the end of shelf life on one batch of the medicinal product Levobupivacaine 0.625 mg/ mL solution for infusion and one batch of Levobupivacaine 1.25 mg/mL solution for infusion in 100 mL bags. The tested batches are LP059-100-1 and LP060-100-1.

A summary of the manufacturing data is provided in the following table:

Batch number	Dose	Manufacture place	Batch size	API batch number
LP059-100-1	0.625 mg/mL (100 mL)	BIOMENDI	1296	850010309
LP060-100-2	1.25 mg/mL (100 mL)	BIOMENDI	1296	850030609

Stupefacients used in the study

- Clonidine: "Catapresan" (0.15 mg/ mL ampoules), batch 327142A, expiry date 02/2018 supplied by Boehringer Ingelheim.
- Morphine HCl powder, batch 8/12, manufacture date 08/2012, reanalysis date 08/2017, supplied by Alcaliber S.A.
- Fentanyl citrate powder, code 8000972001 batch G-006, manufacture date 09/2013, reanalysis date 08/2018, supplied by KERN PHARMA.

**Material and reagents**

- Precision volumetric material: volumetric flasks, class A pipettes and micropipettes,
- Filtration equipment Filters of 0.45 µm pore size for aqueous/organic phase filtration.
- Laboratory disposable fungible.
- Column: Zorbax Eclipse XDB (Agilent), C18, 150 x 4.6 mm, 5µm (or equivalent)
- ChromTech Chromatography Columns Chiral-AGP 100 x 4.0 mm, 5µm (or equivalent)
- Water HPLC grade
- Acetonitrile
- Na₂HPO₄
- NaH₂PO₄
- H₃PO₄

Equipment:

- Fridge Bosh (2-8°C) Serial number 8309195664 model KGU34170101
- Analytical balance Mettler Toledo XS205 serial number 1128080595
- pH-meter Crison GLP21 Serial number 439003
- Magnetic stirrer Stuart SB162 Serial number R00105065.
- Ultrasounds Elma Sonic S30 Serial number 100976111
- Water purification equipment Milli-Q Integra 5 Serial number F8SN46657 C
- Agilent Technologies 11006 1200 (UDA001, UDA020,
- HPLC Agilent System (internal number VI) 1260 INFINITY Serial number DEAX04075
- Micropipettes Eppendorf (any of available in BIOMENDI).

All the equipment that requires calibration is calibrated. Calibration reports will be kept in the archive of BIOMENDI.

5.2 Frequency

This in-use stability study will be carried out at time close to the end of shelf life for this product.

Finish product Levobupivacaine 0.625 mg/ mL (LP059-100-1) and Levobupivacaine 1.25 mg/mL (LP060-100-2) solution for infusion in bags are tested after having added morphine, clonidine, fentanyl and sufentanyl to obtain concentrations 50 µg/mL, 8.4 µg/mL, 2 µg/mL and 0.4 µg/mL respectively.

The samplings schedules at room temperature (20 – 25 °C) and refrigerated conditions (2 – 8 °C) are presented in the next tables:

Stupefacient	Time	Days after addition at 20 – 25°C	Days after addition at 2 - 8°C
Clonidine	Time close to end of shelf life	0, 7, 15 and 30	0, 7, 15 and 30
Morphine	Time close to end of shelf life	0, 7, 15 and 30	0, 7, 15 and 30
Fentanyl	Time close to end of shelf life	0, 7, 15 and 30	0, 7, 15 and 30
Sufentanyl	Time close to end of shelf life	0 and 7	0, 7, 15 and 30

5.3 Parameters to be tested

The stability will be studied for determination of the following parameters at each time:

- Appearance of solution
- Assay of the content of Levobupivacaine in the diluted solutions
- Determination of related substances and 2,6-DMA
- Determination of enantiomeric purity

8. CONCLUSION

The results show that at time near to end of life of the samples of Levobupivacaine 0.625 mg/ mL solution for infusion and Levobupivacaine 1.25 mg/mL solution for infusion doped with clonidine, sufentanyl, fentanyl and morphine in the in use stability, fulfil the specifications described for each parameter studied during 30 days at refrigerated conditions, during 30 days at room temperature for morphine, fentanyl and clonidine, and during 7 days at room temperature for sufentanyl. The studied concentrations of these stupefacients in bags of Levobupivacaine 0.625 mg/ml and Levobupivacaine 1.25 mg/mL have been the following:

Morphine	50 μ g/mL
Clonidine	8.4 μ g/mL
Fentanyl	2 μ g/mL
Sufentanyl	0.4 μ g/mL

Nueva mezcla ANESTESICA PERIARTICULAR CIRUGÍA TRAUMATOLOGIA



Antecedentes

- Diferentes estudios avalan la utilización intraquirófano de mezclas analgésicas que reducen el dolor postoperatorio en artroplastias de rodilla y el consumo de opioides^{1,2}.
- En estos estudios la mezcla es preparada por los propios cirujanos durante la cirugía.
- Servicio de Traumatología nos pregunta sobre la posibilidad de ser elaborado en el servicio de Farmacia.

¿¿ESTABILIDAD??

The Journal of Arthroplasty 28 (2013) 1882–1887

Contents lists available at ScienceDirect

The Journal of Arthroplasty

journal homepage: www.arthroplastyjournal.org



ELSEVIER



The Efficacy of Periarticular Multimodal Drug Injection for Postoperative Pain Management in Total Knee or Hip Arthroplasty

Jin Jiang, MD^a, Yuanjun Teng, MD^a, Zhenzhen Fan, MD^b, Md Shahidur Khan, MD^a,
Zhaohui Cui, MD^a, Yayi Xia, MD, PhD^a

^a Orthopaedics Key Laboratory of Gansu province, Department of Orthopaedics, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu Province, China
^b Department of Neurology, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu Province, China

ARTICLE INFO

Article history:
Received 5 March 2013
Accepted 23 June 2013

Keywords:
periarticular multimodal drug injection
knee arthroplasty
hip arthroplasty

ABSTRACT

The efficacy of periarticular multimodal drug injection (PMDI) to reduce pain after total knee or hip arthroplasty (TKA or THA) still remains controversial. Our study aimed at evaluating the efficacy of PMDI after TKA or THA. A fully recursive literature search was conducted to identify relevant randomized controlled trials. Ultimately, 21 studies were included in the analysis. Pooled results showed that the PMDI group had better pain relief, less opioid consumption, larger range of motion, and lower rates of nausea and vomiting than the placebo group. No significant difference was seen in regard to the length of hospital stay between the two groups. In conclusion, PMDI should be recommended for the pain management after TKA or THA.

Crown Copyright © 2013 Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

1884

J. Jiang et al. / The Journal of Arthroplasty 28 (2013) 1882–1887

Table 1
Characteristics of Included Studies.

Study (year)	Settings	No. (G1/G2)	Age: G1/G2 (years)	Surgery	Anaesthesia	The Drug Infiltration	Outcome
Andersen LJ 2007 [16]	Denmark	37 (19/18)	62/64	THA	Spinal	Rop 300 mg, ket 30 mg, epi 0.5 mg	a, b, c, e, f
Busch CA 2006 [7]	UK	61 (32/29)	66/70	TKA	Spinal	Rop 400 mg, ket 30 mg, epi 0.5 mg	a, b, c, e, f
Busch CA 2010 [17]	UK	63 (32/31)	61/65	THA	Spinal or general	Rop 400 mg, ket 30 mg, epi 0.5 mg	b, c, e, f
Essving P 2010 [18]	Sweden	48 (24/24)	72/70	TKA	General	Rop 400 mg, ket 30 mg, epi 0.5 mg	a, b, c, d, e, f
Fu PL 2009 [19]	China	80 (40/40)	69.0/67.7	TKA	Spinal	Bup 30 mg, mor 5 mg, bet 1 ml	a, c, d, f
Fu PL 2010 [20]	China	100 (50/50)	68.2/67.1	TKA	Spinal	Bup 150 mg, mor 5 mg, epi 0.5 mg, bet 1 ml	d
Fu YH 2011 [26]	China	32 (32/32)	64/64	TKA	Spinal-epidural	Rop 200 mg, epi 250 µg, methy 40 mg	a, d, f
Gao YZ 2009 [27]	China	50 (25/25)	66.3/68.2	TKA	Spinal	Rop 150 mg, ket 30 mg, epi 0.5 mg	a, b, d
Joo JH 2011 [13]	Korea	572 (286/286)	70.1	TKA	Not mentioned	Bup 200 mg, mor 10 mg, methy 40 mg; epi 300 µg	a, b, f
Koh JI 2010 [12]	Korea	55 (55/55)	69	TKA	Spinal-epidural	Rop 300 mg, mor 10 mg, ket 30 mg, epi 300 µg, cef 750 mg	a, b, f
Koh JI 2012 [21]	Korea	87 (45/42)	70.2/70.1	TKA	Spinal	Rop 300 mg, ket 30 mg, epi 300 µg, mor 10 mg, cef 750 mg	a, b, f
Liu W 2011 [22]	China	80 (40/40)	74.1/73.8	THA	Spinal	Bup 30 mg, mor 5 mg, bet 1 ml, epi (1: 1000) 0.5 ml	a, c, d, f
Mullaji A 2010 [23]	India	40 (40/40)	65.8	TKA	Spinal	Bup 2 mg/kg; fen 100 µg; methy 40 mg; cef 750 mg	a, c, d
Qian WW 2010 [24]	China	36 (17/19)	65/64.9	TKA	Spinal	Rop 200 mg, mor 5 mg, epi (1: 1000) 0.3 ml	a, c, e
Specht K 2011 [25]	Denmark	60 (30/30)	64/68	THA	Spinal or general	Rop 200 mg, ket 30 mg, and epi 1 mg	a, e
Venditoli PA 2006 [8]	Canada	42 (22/20)	NR	TKA	Spinal	Rop 350 mg, ket 30 mg, epi (1: 1000) 0.5 ml	c, d, e
Wang ZB 2011 [28]	China	82 (40/42)	70.3/70.0	THA	Spinal-epidural	Rop 150 mg, epi 300 µg	a, c, f
Weng WJ 2009 [29]	China	48 (24/24)	64.1/65.0	TKA	NR	Rop 150 mg, methy 40 mg, mor 4 mg, epi (1: 1000) 0.3 ml	e, f
Yang FJ 2012 [30]	China	44 (22/22)	73.7/75.5	TKA	Spinal	Rop 200 mg, bet 1 ml, mor 5 mg, epi (1: 1000) 0.3 ml	a, b, c, d, f
Zhang J 2007 [32]	China	60 (30/30)	68.1/69.9	TKA	General	Rop 300 mg, mor 10 mg, epi (1: 1000) 0.5 ml	a, b, d
Zhang Z 2011 [31]	China	56 (28/28)	67.1/65.3	TKA	Subarachnoid	Rop 150 mg, methy 40 mg, mor 4 mg, epi (1: 1000) 0.3 ml	c, d, f

G1: PMDI group; G2: control group; Rop: ropivacaine; Bup: bupivacaine; Ket: ketorolac; Epi: epinephrine; Mor: morphine; Methy: methylprednisolone acetate; Fen: fentanyl; Cef: cefuroxime; Bet: betamethasone; Cor: corticosteroids; Chl: chloride solution.

a: VAS at rest; b: VAS at activity; c: opioid consumption; d: range of motion; e: length of hospital stay; f: complication.

Range of Motion

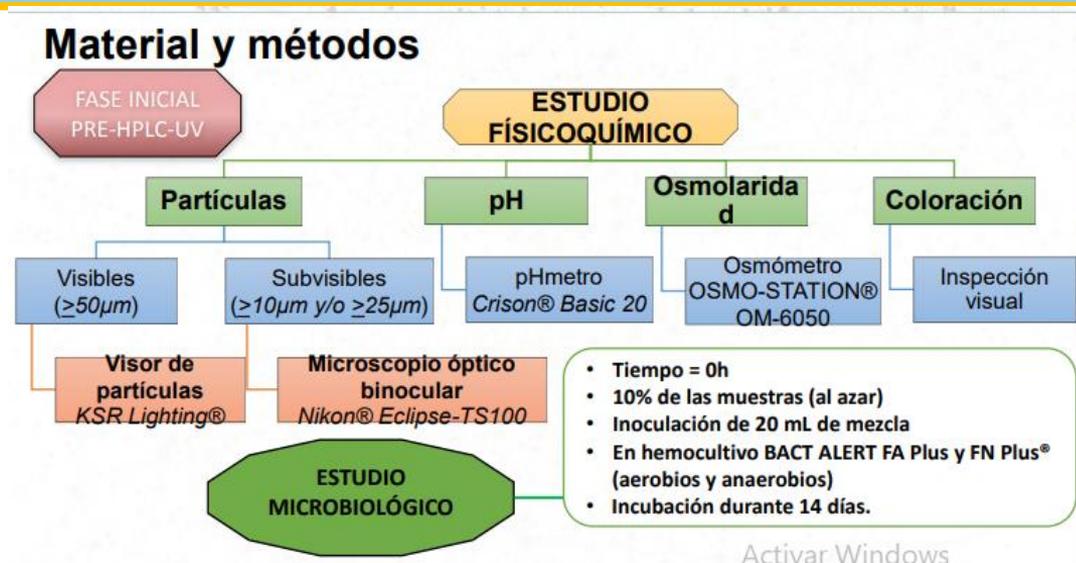
Meta-analysis of three studies [16,17,25] with 161 patients undergoing THA did not show any difference for length of hospital



Estabilidad en mezcla : Ropivacain hydrochloride

									
		1,5 mg/ml	 Ropivacain hydrochloride  Fentanyl citrate	3 µg/ml	2-8°C	51 		1832	
		1,5 mg/ml	 Ropivacain hydrochloride  Fentanyl citrate	3 µg/ml	20°C	51 		1832	
		1,5 mg/ml	 Ropivacain hydrochloride  Fentanyl citrate	3 µg/ml	2-8°C	11 		1832	
		1,5 mg/ml	 Ropivacain hydrochloride  Fentanyl citrate	3 µg/ml	20°C	11 		1832	
		1,2 mg/ml	 Ropivacain hydrochloride  Sufentanil citrate	0,00075 mg/ml	4°C	180 		4522	
		1 & 2 mg/ml	 Ropivacain hydrochloride  Morphine sulfate	0,02 mg/ml	30°C	30 		1665	
		1 & 2 mg/ml	 Ropivacain hydrochloride  Sufentanil citrate	0,0004 mg/ml	30°C	30 		1665	
		1 & 2 mg/ml	 Ropivacain hydrochloride  Fentanyl citrate	1 µg/ml	30°C	30 		1665	

Analizar la estabilidad fisicoquímica y microbiológica de una mezcla analgésica de ropivacaína 3 mg/mL, ketorolaco 0,3 mg/mL y adrenalina 0,005 mg/mL en solución salina fisiológica, para administración intraarticular en artroplastias de cadera y rodilla y cuantificar los tres fármacos mediante HPLC-UV.



Activar Windows

Material y Métodos

FASE 2: CUANTIFICACIÓN MEDIANTE HPLC-UV

Un método analítico
por cada fármaco

Adrenalina → Farmacopea Europea
Ropivacaína → Farmacopea Europea
Ketorolaco → Farmacopea USA



Sistema modular Jasco®

Columna cromatográfica
Agilent Eclipse XDB-C18



Concentraciones de fármaco →
media del % Riqueza ± DE

Criterio de aceptación → 95-105%

ANOVA y Kruskal-Wallis →
búsqueda de diferencias
estadísticamente significativas
(IC95%)

Activar Windows

FASE INICIAL (pre-HPLC-UV)	
Limpidez	Se cumplieron los límites establecidos en farmacopea.
pH	Variación <1 unidad en todas las jeringas durante todo el estudio.
Osmolaridad	Variación <5% comparando las jeringas a TM 0h y 30 días.
Coloración	<p style="text-align: center;">25±2°C y 37±2°C</p> <p><u>Día 15:</u> Coloración rosada → <i>degradación de adrenalina!!!</i> <u>Día 22:</u> Coloración anaranjada → <i>degradación de ketorolaco!!!</i> Resto TM y TC sin cambios.</p>
Control Microbiológico	No se observó crecimiento microbiano en ninguna muestra.

FASE 2 (HPLC-UV)			
Concentraciones (media %riqueza±DE) a 5±2°C			
	Día 15	Día 22	Día 30
Ropivacaína	104,61 ± 2,29%	105,00 ± 4,91%	101,03 ± 3,06%
Ketorolaco	100,19 ± 4,00%	98,55 ± 1,24%	98,57 ± 1,35%
Adrenalina	97,92 ± 6,19%	94,37 ± 4,50%*	79,24 ± 4,03%*

*p<0,05

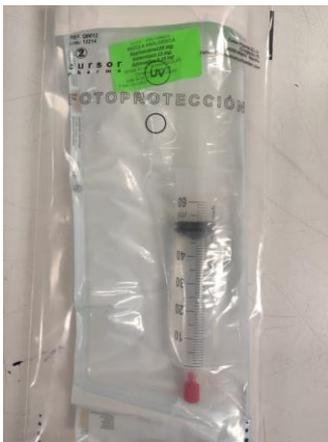
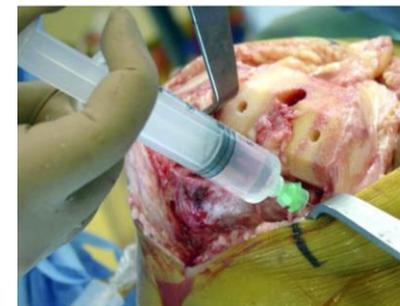
Concentración < criterio aceptación → Ketorolaco y Adrenalina (TM=15 días y TC=25±2°C y 37±2°C)

Ropivacaína a 37±2°C se obtuvieron concentraciones > criterio aceptación ¿evaporación agua?

1.- Podemos asegurar que **la mezcla es estable durante 15 días**, acondicionada en jeringas de polipropileno, protegidas de la luz y conservadas **a $5 \pm 2^\circ\text{C}$** .

2.- A partir del **día 22** se aprecia la **degradación de adrenalina**, perdiéndose la estabilidad de la mezcla a cualquier temperatura de conservación.

Preparación lotes 20 jeringas a partir de una mezcla bulk inicial, fraccionamiento en jeringas 50 ml, campo estéril.



4150 pacientes intervenidos en cirugía de cadera y rodilla en nuestro centro.

DOLOR AGUDO POST-OPERATORIO

Bomba PCA morfina IV.

Bloqueo neuroaxila epidural con
Anestésico local + fentanilo
postoperatorio.

Infusión continua periférica de
anestésico local

Mezclas analgesia multimodal
intravenosa.

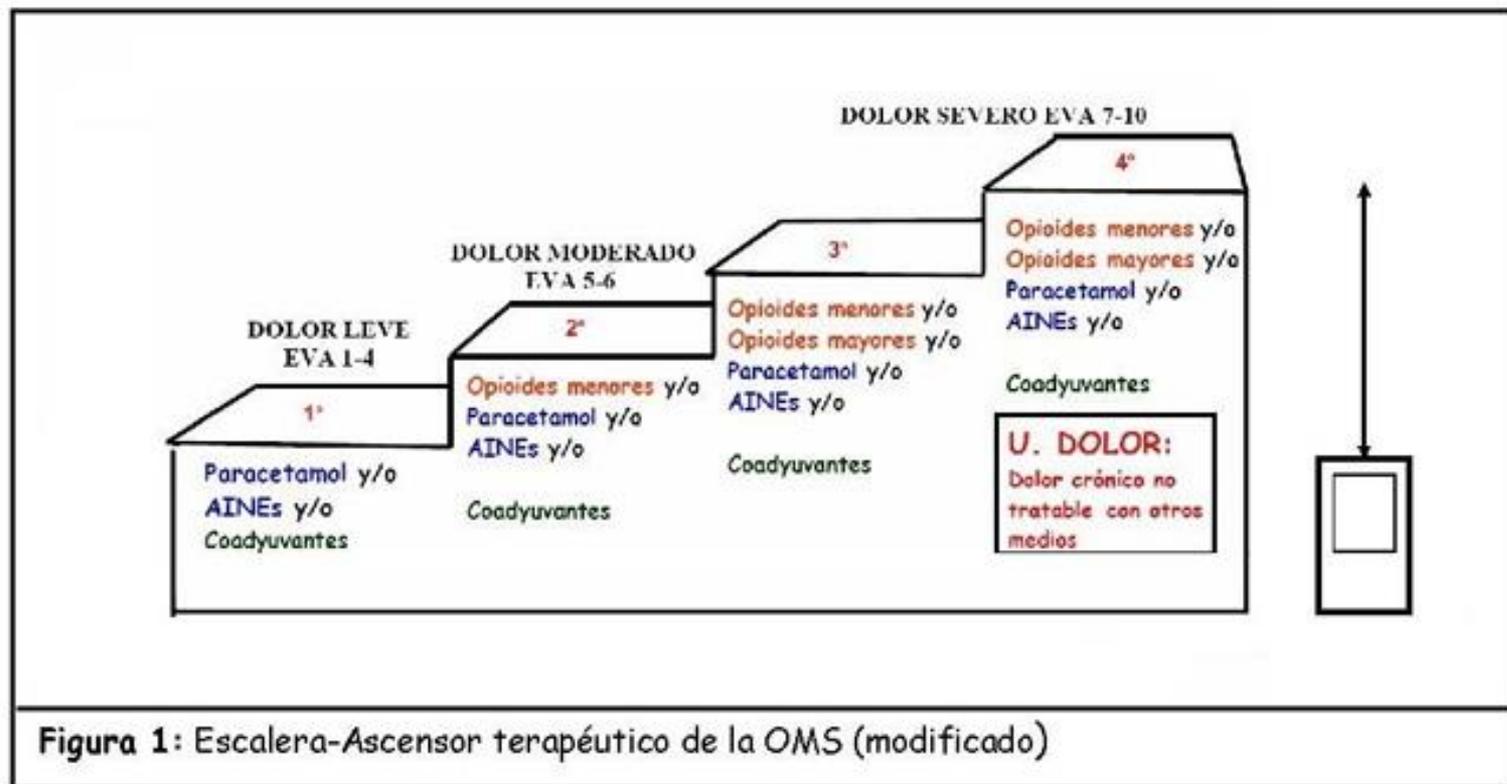
Mezclas analgésica libre de
opioides.

Uso sistémicos combinado de
paracetamol + aines
posoperatorios.



Bomba PCA morfina controlada por el paciente.

	▲◆	30 mg/ml	22°C	☠	90	☾	1082
	▲	2 mg/ml	25°C	☠	6	☾	515
	▲	2 mg/ml	40°C	☠	6	☾	515
PVC	▲◆	1 mg/ml	37°C	☠	14	☾	1264
PVC	▲	0.5 >> 2.5 mg/ml	32°C	?	60	☾	679
PVC	▲	25 mg/ml	22°C	?	7	☾	4664 D
PVC	▲	25 mg/ml	37°C	?	7	☾	4664 D
PVC	∅	20 mg/ml	37°C	☠	14	☾	1264
POF	▲	1 mg/ml	-20°C	☠	90	☾	3572 D
POF	▲	1 mg/ml	2-8°C	?	58	☾	3572 D
?	∅	10 mg/ml	37°C	☠	56	☾	1842 C



Dolor al movimiento (EN>3) > 50%

Procedimiento / Abordaje Quirúrgico (n)	% pacientes con dolor en movimiento (EN>3)
PTR / PTC (26)	92,3 %
C. Columna Vertebral (13)	84,6 %
Cirugía Abierta COT (37)	83,8 %
Toracotomía (14)	78,6 %
Mastectomía (4)	75 %
Laparoscopia CG (10)	70 %
Lumbotomía (3)	66,7 %
C. ORL Abierta (6)	66,7 %
C. VasculAr Abierta (14)	64,3 %
Toracoscopia (8)	62,5 %
C. Endovascular (13)	61,5 %
Laparotomía CG (38)	
Total pacientes (234)	

Los opioides están en la primera línea del tratamiento del DAP de moderado a intenso.

No obstante, sus efectos adversos limitan en ocasiones las dosis, retrasan la recuperación postoperatoria y pueden poner en peligro la vida del paciente si no se controlan adecuadamente *

Rawal N. Current issues in postoperative pain management. Eur J Anaesthesiol 2016 Mar;33(3):160-71.

ANALGESIA MULTIMODAL POST-OPERATORIA

El tratamiento del dolor multimodal combinación de dos o más fármacos y/o métodos analgésicos o técnicas , con el fin de potenciar la analgesia y disminuir los efectos colaterales.

Los programas de fast-track o rehabilitación multimodal precoz o intensificada han impulsado el concepto de analgesia libre de opioides (opioid-free analgesia), para evitar los efectos secundarios como las náuseas, vómitos o el íleo postoperatorio, que pueden retrasar el curso postoperatorio.

66 CONGRESO NACIONAL DE FARMACIA HOSPITALARIA DE ESPAÑA VIRTUAL 18-21 OCTUBRE



FARMACIA HOSPITALARIA RESULTADOS INVESTIGACIONES **FARO**

MAPA DE UTILIZACIÓN DE MEZCLAS ANALGÉSICAS POR VÍA PARENTERAL E INTRATECAL EN ESPAÑA (PROYECTO MEDPAIN): RESULTADOS PRELIMINARES

C Lara-Cátedra¹, C López-Cabezas², I García-López³, E. García-Cabrera⁴, JM Alonso⁵, AM Martín de Rosales², N Sala⁶, M Elviro⁷
¹Grupo de Trabajo Dolor-SEFH, ²Grupo de Trabajo Farmacotecnia-SEFH, ³Delos Clinical (apoyo investigación SEFH)

OBJETIVO:

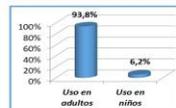
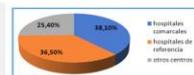
Conocer las principales mezclas analgésicas que se utilizan en España para el tratamiento del dolor agudo, dolor crónico y sedación paliativa por vía parenteral e intratecal

MÉTODO:

Cuestionario multirespuesta (software RedCap®) distribuido a los socios de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

RESULTADOS:

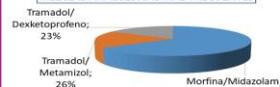
- ✓ 63 respuestas válidas (63/120)
- ✓ 13 CCAA



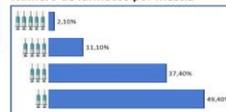
Mezclas por VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Intravenosa: 66,7% Subcutánea: 24,5%
Epidural: 15% Intratecal: 3,2%

MEZCLAS ANALGÉSICAS MÁS FRECUENTES



Número de fármacos por mezcla



50,6% mezclas de 3 o más fármacos

22% de las mezclas preparadas en Farmacia

FÁRMACOS ANALGÉSICOS MÁS UTILIZADOS



FÁRMACOS ADYUVANTES MÁS UTILIZADOS



CONCLUSIÓN:

Con una buena representatividad territorial, de centros sanitarios y número de mezclas, este es el primer estudio que refleja la variabilidad de mezclas analgésicas que se utilizan en el tratamiento del dolor a nivel nacional. Es el primer paso para aportar información sobre compatibilidad, estabilidad físico-química y manejo correcto de estos fármacos para garantizar un tratamiento óptimo y seguro

Comunicación Científica Nº 1035
Contacto: P. Catalá-Lara@salud.madrid.org, M.C. Ojeza@salud.madrid.org, M. Elviro@salud.madrid.org

PROYECTO FIS HOSPITAL CLINIC BARCELONA

CLÍNIC
 BARCELONA
 Hospital Universitari

COMPATIBILIDAD Y ESTABILIDAD FÍSICO-QUÍMICA DE CUATRO MEZCLAS INTRAVENOSAS PARA ANALGESIA MULTIMODAL
66 sefh
 Congreso Nacional
 18-21 OCTUBRE 2021

 Carmen López-Cabezas⁽¹⁾, Mireia Marcé-Briansó⁽²⁾, Marta Albanell Fernández⁽¹⁾, Susana Ceamanos Renom⁽¹⁾, Judith Bágüena Polo⁽²⁾, Guadalupe Ballesteros⁽¹⁾, Francesc Broto-Puig⁽²⁾, Dolores Soy Muner⁽¹⁾.

¹Servicio de Farmacia, Área del Medicament, Hospital Clínic de Barcelona - Universitat de Barcelona

²Sección de Cromatografía, Dep. de Química Analítica y Aplicada, IQS School of Engineering, Universitat Ramon Llull

Objetivo

- Evaluar la compatibilidad física y química de cuatro combinaciones de fármacos utilizadas en analgesia postoperatoria multimodal intravenosa en condiciones de práctica clínica.



Métodos

Mezclas a estudio

	TRA	KETA	DKT	
V1	7,5 MG/ML	0,2 MG/ML	2,3 MG/ML	■ TRAMADOL (TRA)
V2	7,5 MG/ML	0,2 MG/ML	2,3 MG/ML	■ KETAMINA (KETA)
			0,075 MG/ML	■ DEXKETOPROFENO (DKT)
V3	7,9 MG/ML	0,4 MG/ML	0,95 MG/ML	■ KETOROLACO (KETOR)
V4	7,9 MG/ML	0,4 MG/ML	0,95 MG/ML	■ METADONA (MET)
			0,08 MG/ML	

Diluyente: SF 100 mL (bolsas polipropileno)
 3 lotes de cada mezcla + 1 lote para control microbiológico

Condiciones conservación: Temperatura ambiente con bolsa fotoprotectora

Puntos de estudio: t_0 , t_{24h} , t_{48h} postpreparación (simulando condiciones de práctica clínica)
 Desarrollo de **2 métodos cromatográficos** (M1, M2)

UHPLC Class®

Columna	Acquity HSS-C18 (Método 1) Acquity BEH-C18 (Método 2)
Fase móvil	Acetonitrilo/agua ajustado a pH ácido (Método 1) Acetonitrilo/agua ajustado a pH básico (Método 2)
Caudal	0.025 ml/min
Volumen de inyección	2 microlitros
Degradación forzada con HCl 1M, 80°C, NaOH 1M, 80°C y H2O2 15%, TA para descartar interferencias	
Linealidad	0,5-500mg/L (r ² >0,999)
Límite de detección	0,1-0,3mg/L (λ=215 nm)
Exactitud	96-102 %
Precisión	0,1-3,3%

Durante el estudio no se observó cambio de color ni aumento de la turbidez en las muestras.
 El pH permaneció estable (7,08-7,28 para las mezclas V1 y V2, y 6,76-6,91 para V3 y V4).
 El % de recuperación se mantuvo entre el 95-105%.
 Todos los controles microbiológicos resultaron negativos.

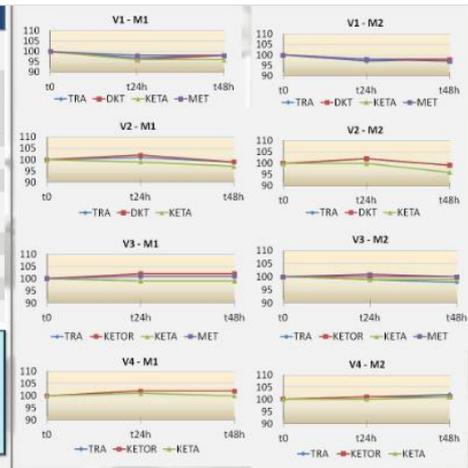
Conclusiones

Las cuatro mezclas analgésicas de **tramadol** y **ketamina** con otros fármacos coadyuvantes (**dexketoprofeno**, **ketorolaco**, **metadona**) a las concentraciones descritas, se han mostrado física y químicamente estables en condiciones de estudio equiparables a la práctica clínica (**48 horas a temperatura ambiente, en SF y protegidas de la luz**).

Nº poster: 436

mclopez1@clinic.cat

estudio financiado por ISCIII (FIS P17/00826)



Serra et al. *BMC Anesthesiology* (2016) 16:78
DOI 10.1186/s12871-016-0246-6

BMC Anesthesiology

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Outpatient multimodal intravenous analgesia in patients undergoing day-case surgery: description of a three year experience

Magdalena Serra¹, Roser Vives^{2,4}, Montserrat Cañellas¹, Josep Planell¹, Joan Carles Oliva³, Carmen Colilles¹ and Caridad Pontes^{2,4*}

Abstract

Background: The use of elastomeric devices for ambulatory intravenous pain treatment in Major Ambulatory Surgery (MAS) has been described to improve postoperative pain management. The objective of the study was to describe the first 3 years experience of the use of elastomeric devices for ambulatory intravenous pain treatment in MAS implemented at our site since 2010.

Methods: Data were retrieved from the medical records for all patients who, between January 2010 and March 2014, underwent surgical procedures at the ambulatory surgical centre at our hospital and were prescribed a home-based continuous intravenous analgesia.

Results: Data were retrieved from the medical records of 1128 patients. The most frequent surgical interventions included orthopedic and gynecology surgeries. 80% of patients were discharged home with a 24 h intravenous analgesia pump.

Table 2 Description of the different elastomeric pumps

Description	N	%
Tramadol 400 mg + dexketoprofen 250 mg + haloperidol 2,5 mg in physiological saline (total volume 100 cc), 2 ml/h, 48 h	912	80.1 %
Tramadol 400 mg + dexketoprofen 250 mg in physiological saline (total volume 100 cc), 2 ml/h, 48 h	154	13.6 %
Tramadol 200 mg + dexketoprofen 100 mg in physiological saline (total volume 50 cc), 2 ml/h, 24 h	40	3.5 %
Tramadol 300 mg + 2.5 mg haloperidol in physiological saline (total volume 100 cc), 2 ml/h, 48 h Ibuprofen 600 mg/8 h oral route	12	1.1 %
Tramadol 400 mg + metamizole 2 g in physiological saline (total volume 100 cc), 2 ml/h, 48 h	5	0.44 %
Not registered	5	0.44 %
Total	1128	

All patients were prescribed Paracetamol 1 g/6 h oral route, gastric protection

R
F
u
p
P
n
a
n
p
w
c
d
(
tl
u
tl
2

DOLOR CRÓNICO MEZCLAS USO INTRATECAL

Bombas perfusión intratecal.

VIA DE ALTO RIESGO.

Mezclas de bajo volumen y se necesita menor
concentración de los componentes.

Velocidades 0,1-1 ml/24 horas.

Estudios de estabilidad específicos.



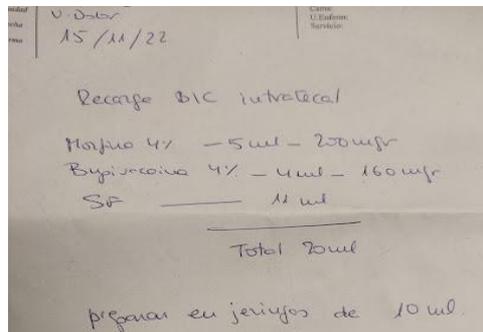
The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on Intrathecal Drug Infusion Systems Best Practices and Guidelines

Timothy R. Deer, MD*; Jason E. Pope, MD[†]; Salim M. Hayek, MD, PhD[‡];
Anjum Bux, MD[§]; Eric Buchser, MD[¶]; Sam Eldabe, MD^{**};
Jose A. De Andrés, MD, PhD, EDRA^{††}; Michael Erdek, MD^{‡‡};
Dennis Patin, MD^{§§}; Jay S. Grider, PhD, MBA^{¶¶}; Daniel M. Doleys, PhD^{***};
Marilyn S. Jacobs, PhD^{†††}; Tony L. Yaksh, PhD^{‡‡‡};
Lawrence Poree, MD, PhD^{§§§}; Mark S. Wallace, MD^{¶¶¶}; Joshua Prager, MD^{****};
Richard Rauck, MD^{††††}; Oscar DeLeon, MD^{‡‡‡‡}; Sudhir Diwan, MD^{§§§§};
Steven M. Falowski, MD^{¶¶¶¶}; Helena M. Gazelka, MD^{*****};
Philip Kim, MD^{††††††††}; Michael Leong, MD^{§§§§§};
Robert M. Levy, MD, PhD^{¶¶¶¶¶}; Gladstone McDowell II, MD^{*****};
Porter McRoberts, MD^{††††††}; Ramana Naidu, MD^{‡‡‡‡‡};
Samir Narouze, MD, PhD^{§§§§§§}; Christophe Perruchoud, MD^{¶¶¶¶¶¶};
Steven M. Rosen, MD^{*****}; William S. Rosenberg, MD^{†††††††};
Michael Saulino, MD, PhD^{‡‡‡‡‡‡}; Peter Staats, MD^{§§§§§§§§¶¶¶¶¶¶};
Lisa J. Stearns, MD^{*****}; Dean Willis, MD^{††††††††}; Elliot Krames, MD^{‡‡‡‡‡‡‡};
Marc Huntoon, MD^{§§§§§§§§}; Nagy Mekhail, MD, PhD^{¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶}

Table 20. Recommended Starting Dosage Ranges of Intrathecal Medications for Long-Term Therapy Delivery.

Drug	Recommendation of starting dose*
Morphine	0.1–0.5 mg/day
Hydromorphone	0.01–0.15 mg/day
Ziconotide	0.5–1.2 mcg/day (to 2.4 mcg/day per product labeling)
Fentanyl	25–75 mcg/day
Bupivacaine	0.01–4 mg/day
Clonidine	20–100 mcg/day
Sufentanil	10–20 mcg/day

*Starting doses of continuous intrathecal delivery should be half of the trial dose for opioid-based medications.



Los equipos de investigación : Madrid - Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Farmacia
 Autores : Barcia E, Reyes R, Azuara L, S'ñchez Y, Negro S
 Título : Stability and compatibility of binary mixtures of morphine hydrochloride with hyoscine-n-butyl bromide
 Número : Support Care Cancer ; 13, 4: 239-245. 2005

Nivel de evidencia :

La estabilidad física :

Estabilidad química :

Otros métodos :

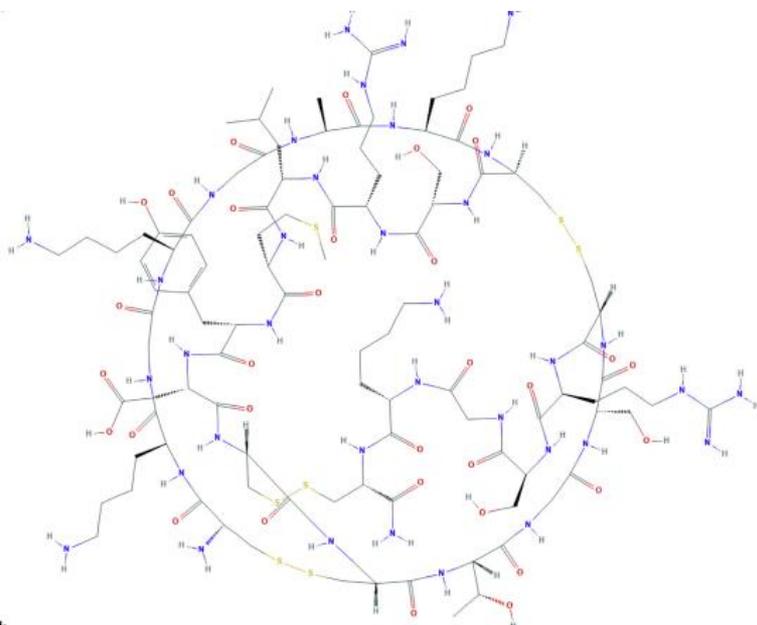
Comentarios :

Lista de la molécula

 Morphine hydrochloride	 Scopolamine N-butyl bromide	1,67 >> 10 mg/ml	3,33 >> 6,67 mg/ml	
 Scopolamine N-butyl bromide	 Morphine hydrochloride	3,33 >> 6,67 mg/ml	1,67 >> 10 mg/ml	
 25°C	 Morphine hydrochloride	1,67 >> 10 mg/ml	3,33 >> 6,67 mg/ml	
 4°C	 Morphine hydrochloride	1,67 >> 10 mg/ml	3,33 >> 6,67 mg/ml	

Activar Windows
 Ve a Configuración para s

Nuevas moléculas vía intratecal ZICONTIDE.



ARTICLE IN PRESS

Neuromodulation: Technology at the Neural Interface

Received June 15, 2021; Received August 26, 2021; Accepted September 9, 2021

<https://doi.org/10.1014/jneum.2021.18.002>

Physicochemical Stability Study of the Morphine-Ropivacaine-Ziconotide Association in Implantable Pumps for Intrathecal Administration

Julien Robert, PharmD¹; Jérémy Sorrieu, PharmD¹; Denis Dupouiron, MD²; Sabrina Jubier-Hamon, MD²; Florent Bienfait, MD²; Anne Visbecq, MD²; Catherine Devys, PharmD³

ABSTRACT

Purpose: This study aimed to investigate the physicochemical stability of morphine-ropivacaine-ziconotide mixtures used in intrathecal analgesia.
Materials and Methods: Eight mixtures were studied to assess their stability profiles according to the initial drug concentrations used. The solutions obtained were put in implantable pumps and stored at 37 °C over a period of 60 days. Assays were performed using ultra-high-pressure liquid chromatography. Turbidity and pH were also measured throughout the study.

Results: Results confirmed excellent physicochemical stability for morphine and ropivacaine. Concerning ziconotide, three of the eight mixtures did not show any sign of chemical instability: average concentrations remained constant throughout the 60 days. A decrease of the concentration was observed for the five other mixtures. Moreover, the appearance of a degradation product linked to oxidation confirmed the ziconotide degradation.

Conclusions: All these results are in favor of a physicochemically stable preparation for three of the mixture profiles when stored in implantable pumps at 37 °C up to 60 days. For the five others, the efficacy should decrease over time owing to the degradation of ziconotide. The decrease in kinetics of the ziconotide concentration depends on the mixing profile. One possibility is to adapt the filling intervals according to the profile of the mixture. Finally, the results show the period of stability ensuring maximum analgesic efficacy for the eight mixture profiles studied.

Keywords: Cancer pain, chemical stability, chronic pain, intrathecal drug delivery, ziconotide

Conflict of Interest: Drs Sorrieu and Devys report nonfinancial support from KEOCYT during the conduct of the study. The remaining authors have no conflicts to report.

INTRODUCTION

Intrathecal Drug Delivery System (IDDS) is an effective pain management option for patients with chronic refractory pain.^{1,2} Compared to oral or intravenous medication, it provides superior analgesia with smaller doses of analgesics. Therefore, side effects are minimized, while patients' quality of life is improved, as described in clinical studies.^{3,4}

In practice, patients come to the hospital at regular intervals to have their implantable pump refilled with a powerful analgesic mixture. Practitioners constantly adapt the mixtures and dosages according to the evolution of patients' pain. Thus, IDDS allows flexible and customizable drug administration.

Morphine, ropivacaine, and ziconotide are widely used for the intrathecal treatment of chronic refractory pain, especially cancer pain.⁵ These drugs have been well described in the literature for intrathecal therapy.⁶⁻¹⁰ In addition, these mixtures strongly reduce systemic opioid use, and the significant public health benefits of opioid-sparing strategies are no longer to be proven.^{11,12}

Morphine is a well-known painkiller that provides powerful analgesia. Morphine acts as a competitive agonist at opiate receptors, particularly μ and, to a lesser extent, kappa receptors.¹³ Morphine is probably the most spinally selective opioid used in the intrathecal space, thanks to its low spinal cord distribution volume.

Address correspondence to: Julien Robert, PharmD, Pharmacy Unit, Institut de Cancérologie de l'Édouard Belin Paul Papin, 15 Rue Boquet, Angers, France. Email: julien.robert@univ-angers.fr

¹ Pharmacy Unit, Institut de Cancérologie de l'Édouard Belin Paul Papin, Angers, France; ² Anesthesia and Pain Department, Institut de Cancérologie de l'Édouard Belin Paul Papin, Angers, France; and ³ Keocyt Laboratory, Montreuil, France

For more information on author guidelines, an explanation of our peer review process, and conflict of interest informed consent policies, please see the journal's Guide for Authors.

Source(s) of financial support: Keocyt Laboratory granted ziconotide vials used for this study free of charge.

www.neuromodulationjournal.org

© 2021 International Neuromodulation Society. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Neuromodulation 2021; 1-16

STABILITY STUDY OF MORPHINE-ROPIVACAINE-ZICONOTIDE
Table 7. Results of Morphine Concentration Along Time.

Morphine	Day 0	Day 1	Day 2	Day 5	Day 7	Day 14	Day 21	Day 28	Day 42	Day 60
Mrz (Mixture 1)	1000	970	971	97.1	96.8	97.6	97.0	97.2	97.4	96.2
IC 95%	979	954	953	95.4	95.4	96.3	95.1	95.2	95.7	94.3
MRz (Mixture 2)	1021	987	989	98.8	98.3	98.8	98.9	99.3	99.2	98.1
IC 95%	1000	971	977	97.7	97.1	96.1	96.5	96.8	96.5	97.4
Mrz (Mixture 3)	992	959	966	96.8	96.2	95.2	95.6	95.6	95.2	96.3
IC 95%	1008	984	988	98.6	97.9	97.0	97.5	97.9	97.8	98.4
MRz (Mixture 4)	1000	988	980	97.6	98.0	98.1	99.2	99.6	97.9	99.1
IC 95%	943	909	910	92.0	91.2	91.9	86.4	85.7	87.5	85.5
Mrz (Mixture 5)	105.7	103.0	102.2	102.5	101.4	102.1	97.0	97.1	95.2	94.7
IC 95%	1000	982	975	97.9	98.3	99.4	97.8	96.8	96.8	96.3
MRz (Mixture 6)	98.9	97.1	97.0	97.1	97.8	98.5	96.8	96.2	96.4	95.3
IC 95%	101.1	99.3	97.9	98.8	98.8	100.3	98.9	97.5	97.1	97.3
Mrz (Mixture 7)	100	96.5	96.8	97.9	NI	95.6	98.7	98.8	97.2	98.6
IC 95%	97.4	93.4	93.7	93.6	NI	95.3	94.8	94.7	92.2	93.2
MRz (Mixture 8)	102.6	100.1	99.9	101.3	NI	99.6	101.4	101.3	99.7	100.8
IC 95%	1000	99.4	98.9	98.9	97.9	99.1	99.0	96.2	98.7	99.9
MRz (Mixture 9)	94.7	97.5	98.7	96.5	96.8	97.2	98.3	93.1	96.8	98.0
IC 95%	105.3	101.4	99.1	101.3	98.9	100.9	99.8	99.4	100.7	101.9
MRz (Mixture 10)	1000	95.9	95.4	95.2	96.2	95.5	95.6	96.3	95.7	93.5
IC 95%	98.3	94.6	94.4	94.1	95.0	93.5	94.6	95.1	94.6	91.3
MRz (Mixture 11)	101.7	97.1	96.5	96.3	97.3	97.5	96.7	97.5	96.9	95.7
IC 95%	1000	97.8	97.1	98.2	99.0	96.9	97.6	97.5	97.3	97.1
MRz (Mixture 12)	97.4	96.3	95.3	96.9	94.6	96.0	96.1	96.4	96.3	95.2
IC 95%	102.6	99.2	98.9	99.5	103.4	97.9	99.1	98.5	98.3	99.0

NI, not interpretable because of manipulator error; white, period of optimal analgesic efficacy.

Table 8. Results of Ropivacaine Concentrations Along Time.

Ropivacaine	Day 0	Day 1	Day 2	Day 5	Day 7	Day 14	Day 21	Day 28	Day 42	Day 60
Mrz (Mixture 1)	100.0	96.7	99.8	97.0	97.0	97.2	98.0	98.5	98.4	97.5
IC 95%	96.9	94.4	97.3	94.5	95.5	95.3	95.4	93.1	96.3	95.6
MRz (Mixture 2)	103.1	99.0	102.2	99.4	98.4	99.2	100.6	103.8	100.5	99.3
IC 95%	99.6	96.4	96.9	97.5	96.7	96.1	97.9	97.4	96.1	96.8
mRz (Mixture 3)	100.4	98.2	98.2	98.0	98.4	97.5	98.5	98.1	98.0	98.1
IC 95%	100.0	96.6	96.0	97.2	96.7	97.0	97.0	95.5	96.3	95.9
Mrz (Mixture 4)	99.4	96.0	94.8	96.5	96.2	96.3	95.8	95.2	95.9	94.1
IC 95%	100.6	97.2	97.3	97.8	97.2	97.7	98.3	95.9	96.7	97.7
MRz (Mixture 5)	100.0	98.4	98.4	99.2	100.4	100.4	99.1	99.0	99.0	99.2
IC 95%	98.9	96.4	97.3	97.8	99.4	98.7	97.3	97.7	98.0	97.2
mrZ (Mixture 6)	101.1	100.4	99.5	100.5	101.4	102.0	100.9	100.3	100.1	101.1
IC 95%	100	97	97	98	NI	96	99	99	97	99
MRz (Mixture 7)	98.5	95.2	95.5	96.4	NI	94.7	98.1	98.1	96.0	97.5
IC 95%	101.5	97.8	98.0	99.5	NI	96.5	99.4	99.5	98.5	99.7
MRZ (Mixture 8)	100.0	97.3	98.3	97.2	96.3	97.2	97.2	94.2	96.7	97.8
IC 95%	99.3	96.1	97.7	95.1	93.9	95.4	94.4	90.8	95.5	96.1
mRz (Mixture 9)	100.7	98.5	98.9	99.2	98.7	98.9	100.0	97.6	98.0	99.6
IC 95%	100.0	96.1	95.5	95.4	97.0	96.1	96.2	97.1	96.4	94.4
MRz (Mixture 10)	99.2	95.3	94.6	94.4	96.1	94.9	95.4	95.4	95.8	92.4
IC 95%	100.8	96.9	96.4	96.5	97.9	97.3	96.9	98.7	97.1	96.3
MRz (Mixture 11)	100.0	98.6	97.4	98.5	98.6	97.5	97.6	98.2	98.3	98.5
IC 95%	95.4	97.3	93.3	95.6	94.7	95.2	95.5	94.8	95.6	96.7
MRz (Mixture 12)	104.6	100.0	101.5	101.5	102.4	99.7	99.6	101.6	101.1	100.3

NI, not interpretable because of manipulator error; white, period of optimal analgesic efficacy.

Estabilidad fisicoquímica de morfina y Ropivacaína de larga duración.

Adsorción en el material de la bomba intratecal, otro factor a tener en cuenta en la evaluación de la estabilidad.

“ziconotide interacts by adsorbing to the silicone membrane. It could be the reason why the pumps have to be preconditioned with a ziconotide solution...”

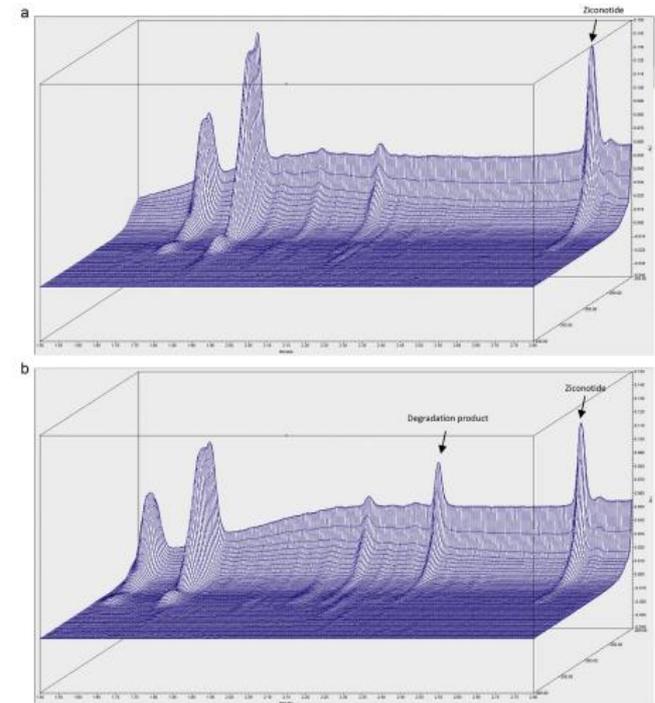


Figure 5. Ziconotide 3D plot at day 0 (a) and day 60 (b). Example of MZ (mixture B) x: from 1.50 to 2.80 minutes, y: from 0.04 to 0.15 AU, z: from 200 to 400 min.

- Gran necesidad de diseñar y ejecutar estudios de estabilidad de mezclas analgésicas.
- Gran variabilidad de moléculas y combinaciones que necesitan consenso y estandarización.
- Conocer el usuario final ,objetivo de la mezcla analgésica y posibles factores influyentes.
- Estandarización para la protocolización permite trabajar con antelación aumentando calidad y seguridad.
- Se necesita desde la sociedades científicas aumentar el conocimiento, financiación y diseño de protocolos coordinados.





Gracias por su atención
Gràcies per la seva atenció
Eskerrik asko zure arretagatik
Grazas pola súa atención

