



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

TESIS DOCTORAL

**COMPATIBILIDAD Y ESTABILIDAD
FÍSICO-QUÍMICA DE MEZCLAS DE
MEDICAMENTOS EN INFUSORES PARA
VÍA SUBCUTÁNEA SUSCEPTIBLES DE SER
UTILIZADAS EN PACIENTES DE CUIDADOS
PALIATIVOS EN ANDALUCÍA**

MARÍA ESPINOSA BOSCH


MÁLAGA, 2020





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: María Espinosa Bosch

 <http://orcid.org/0000-0003-4828-9627>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Programa de Doctorado en Biomedicina,
Investigación Traslacional y Nuevas Tecnologías en Salud
Facultad de Medicina

**COMPATIBILIDAD Y ESTABILIDAD FÍSICO-QUÍMICA DE MEZCLAS DE
MEDICAMENTOS EN INFUSORES PARA VÍA SUBCUTÁNEA
SUSCEPTIBLES DE SER UTILIZADAS EN PACIENTES DE CUIDADOS
PALIATIVOS EN ANDALUCÍA**

TESIS DOCTORAL

Autora

MARÍA ESPINOSA BOSCH

Directoras

MARÍA FUENSANTA SÁNCHEZ ROJAS

CATALINA BOSCH OJEDA

Tutora

MARÍA ISABEL LUCENA GONZÁLEZ

Memoria presentada para optar al título de DOCTOR por la

Universidad de Málaga

Málaga, 2020





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Autora: María Espinosa Bosch

<https://orcid.org/0000-0003-4828-9627>



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Dña. MARÍA ESPINOSA BOSCH

Estudiante del programa de doctorado BIOMEDICINA INVESTIGACIÓN
TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad
de Málaga, autora de la tesis, presentada para la obtención del título de
doctor por la Universidad de Málaga, titulada:

**COMPATIBILIDAD Y ESTABILIDAD FÍSICO-QUÍMICA DE MEZCLAS DE
MEDICAMENTOS EN INFUSORES PARA VÍA SUBCUTÁNEA
SUSCEPTIBLES DE SER UTILIZADAS EN PACIENTES DE CUIDADOS
PALIATIVOS EN ANDALUCÍA**

Realizada bajo la tutorización de Dña. María Isabel Lucena González y
dirección de Dña. María Fuensanta Sánchez Rojas y Dña. Catalina Bosch
Ojeda

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de
propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros,
conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto legislativo
1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley
de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las
disposiciones legales vigentes sobre la materia) modificado por la Ley
2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante la Universidad de Málaga y ante cualquier otra
instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de
contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico
vigente

En Málaga, a 27 de enero de 2020

4





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

D^a. María Isabel Lucena González, tutora, Doctora en Medicina, Catedrática de Farmacología y Pediatría de la Universidad de Málaga.

D^a. María Fuensanta Sánchez Rojas, directora, Doctora en Ciencias, Catedrática de Química Analítica de la Universidad de Málaga.

D^a. Catalina Bosch Ojeda, directora, Doctora en Ciencias, Catedrática de Química Analítica de la Universidad de Málaga.

CERTIFICAN:

Que D^a. María Espinosa Bosch, facultativo especialista de la Unidad de Gestión Clínica de Farmacia Hospitalaria del Hospital Regional de Málaga, ha realizado personalmente y bajo nuestra dirección el trabajo de Tesis Doctoral **“Compatibilidad y estabilidad físico-química de mezclas de medicamentos en infusores para vía subcutánea susceptibles de ser utilizadas en pacientes de cuidados paliativos en Andalucía”**, habiendo los que suscriben revisado y avalado esta Tesis y estando conforme con su presentación para ser juzgada.

Fdo: María Isabel Lucena González

Fdo: María Fuensanta Sánchez Rojas

Fdo: Catalina Bosch Ojeda

Málaga, Enero de 2020



“Importas porque eres tú, hasta el último momento de tu vida”

Cicely Saunders

Agradecimientos

La elaboración de este trabajo, que ha sido realizado con una gran vocación e ilusión, ha sido posible gracias a la inestimable ayuda y apoyo de muchas personas que, de una forma u otra, han contribuido a que llegara el momento de su finalización. Por ello les dedico este apartado, para mostrarles mi gratitud:

1. A mis directoras de tesis, Prof. Dra. M^a Fuensanta Sánchez Rojas y Prof. Dra. Catalina Bosch Ojeda, me acompañaron en todo el proceso de investigación y me impulsaron a seguir adelante en todo momento. Desde el principio confiaron en este proyecto y me transmitieron su entusiasmo, dedicación y paciencia, aconsejando y dirigiendo el mismo con experiencia y sabiduría.
2. A mi tutora de tesis, Prof. Dra. María Isabel Lucena González, por abrirme las puertas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga para hacer realidad este proyecto.
3. A la Dra. Auxiliadora Fernández López, por ayudarme a dar forma a la idea de este estudio y a llevar a cabo las primeras partes del mismo.
4. A Don Jesús Cotrina Luque, que creó las bases de datos de la encuesta y la búsqueda bibliográfica.
5. A los investigadores colaboradores del Proyecto de Investigación CEMEPAL, que hicieron posible este trabajo: Reyes Sanz Amores, José Luis Pérez Blanco, Carmen Aguilera González, Esther Chamorro de Vega, Jesús Sierra Sánchez, Ana Luna Higuera y Beatriz Mora Rodríguez, además de las ya mencionadas directoras de esta tesis.
6. A mis jefes y compañeros de la Farmacia, tanto del Hospital Virgen del Rocío donde se inició el proyecto, como en el Hospital Regional Universitario de Málaga donde se ha desarrollado en su mayor parte.
7. A mi compañero Bernardo Santos Ramos, por creer en mí desde el principio, por enseñarme sus valores y animarme a que emprendiera este proyecto.

8. A los profesionales que contestaron la encuesta, tanto en su nombre como en el nombre de sus respectivos equipos, todos ellos implicados en los Cuidados Paliativos en Andalucía, que nos aportaron su visión como punto de partida para esta investigación.
9. A la Consejería de Salud, por financiar con fondos públicos el proyecto de investigación y facilitar los trámites para poder llevarlo a cabo. Por compartir la filosofía de los cuidados paliativos, aceptar el propósito de este trabajo y ponerme en contacto con aquellas personas que me podían ayudar a llevarlo a cabo.
10. A mis padres, por todo lo que me enseñan cada día con su ejemplo de saber disfrutar de cada momento de la vida, tanto en el trabajo como en el descanso, y por animarme a seguir adelante en cada instante de duda.
11. Y a mi familia, por el esfuerzo que ha supuesto comprender mis ausencias y falta de atención durante el desarrollo de este proyecto, por el apoyo y paciencia que me habéis brindado. Siento profundamente el tiempo que os he robado y he dejado de disfrutaros, ha sido, sin duda, la parte más difícil de este trabajo.

A todos ellos, mi más sincero agradecimiento

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Página
Agradecimientos	13
Índice de contenidos	15
Abreviaturas	17
Tablas	19
Figuras	21
Resumen	23
I. Introducción	25
I.1. Los cuidados paliativos	27
I.2. La vía subcutánea	32
I.3. Infusión subcutánea continua	39
I.4. Los fármacos utilizados por vía SC en CP	41
I.5. Mezclas de medicamentos para infusión continua SC	44
I.6. Guía metodológica de estudios de estabilidad de preparaciones farmacéuticas	48
I.7. La compatibilidad de las mezclas de interés en CP en estudios publicados	72
II. Proyecto de investigación	77
II.1. Pregunta de investigación	79
II.2. Objetivos	80
II. 3. Metodología	81
II.4. Aspectos éticos de la investigación	87
II.5. Conflicto de intereses	87
II.6. Resultados	88
II.6.1. PRIMERA FASE. Identificación de las mezclas de fármacos utilizadas y susceptibles de ser utilizadas en pacientes de CP en Andalucía	88

II.6.2. SEGUNDA FASE. Análisis de la evidencia disponible sobre la estabilidad de las mezclas identificadas: Revisión bibliográfica	105
II.6.3. TERCERA FASE. Análisis de la estabilidad química y física de las mezclas identificadas y de las que no existen suficientes datos en la literatura científica	146
III. Publicaciones derivadas del proyecto de investigación	155
III.1. Binary mixtures of morphine and furosemide: Compatibility and stability at different concentrations	157
III.2. Binary mixtures of midazolam and furosemide stored in continuous infusion systems: compatibility and stability	169
III.3. Compatibility and stability of hyoscine n-butyl bromide and furosemide admixtures for use in palliative care	178
III.4. Stability of mixtures of ondansetron and haloperidol stored in infusors at different temperatures	190
III.5. Determination of compatibility and stability of haloperidol and morphine mixtures used in palliative care	204
IV. Resultados de estabilidad de las mezclas	217
V. Discusión y conclusiones	243
V.1. Discusión	245
V.2. Conclusiones	257
Bibliografía	259
Anexo I. Publicaciones derivadas de la tesis	277
Anexo II. Contribuciones a congresos	285

ABREVIATURAS

- 5-HT: Serotonina
CFS: Cromatografía de fluidos supercríticos
CG: Cromatografía de gases
CL: Cromatografía de líquidos (LC, de sus siglas en inglés)
CP: Cuidados Paliativos
ESD: Equipo de soporte domiciliario
ESDCP: Equipo de soporte domiciliario de cuidados paliativos
EVA: Etilvinilacetato
F: Físico/a
FQ: Físico-químico/a
G5%: Suero glucosado 5%
H: Hospital
H₂O₂: Peróxido de hidrógeno
HCl: Ácido clorhídrico
HSJD: Hospital San Juan de Dios
HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución
HPLC-DAD: Cromatografía líquida de alta resolución con detector de arreglo de diodos
HPLC-UV: Cromatografía líquida de alta resolución con detector de absorbancia UV-vis
ICSC: Infusión continua subcutánea
M3G: *Morphine-3-glucuronide*
M6G: *Morphine-6-glucuronide*
NaCl 0.9%: Suero fisiológico
NaOH: Hidróxido de sodio
OMS: Organización Mundial de la Salud (WHO, de sus siglas en inglés)
PAI: Proceso Asistencial Integrado
PAI CP: Proceso Asistencial Integrado de Cuidados Paliativos
PCA: *Patient controlled analgesia*
PE: Polietileno
PP: Polipropileno
PVC: Cloruro de polivinilo
Q: Químico/a

SC: Subcutáneo/a

SD: *Standard deviation*

SF: Suero fisiológico

TA: Temperatura ambiente

UCA: Unidad de continuidad asistencial

UCP: Unidad de cuidados paliativos

URCP: Unidad de recursos avanzados de cuidados paliativos

UV: Ultravioleta

UV-vis: Ultravioleta-visible

TABLAS

Tabla 1. Fármacos más utilizados por vía SC en CP

Tabla 2. Clasificación de los métodos cromatográficos en columna

Tabla 3. Unidades de Recursos avanzados de CP en Andalucía

Tabla 4. Porcentaje de respuesta de los núcleos de URCP por provincia

Tabla 5. Resultado de la encuesta sobre la utilización de las mezclas

Tabla 6. Listado priorizado de mezclas derivado de la encuesta

Tabla 7. Otras mezclas propuestas por los encuestados

Tabla 8. Rango de dosis habitual y dosis máximas utilizados por los encuestados

Tabla 9. Tipos de infusores utilizados por los encuestados

Tabla 10. Fármacos empleados en el estudio

Tabla 11. Mézclas de fármacos estudiadas

Tabla 12. Condiciones de operación

Tabla 13. Concentraciones de los patrones empleados

FIGURAS

Figura 1. Cicely Saunders, fundadora del movimiento *Hospice*.

Figura 2. La OMS propone el fortalecimiento de los CP como parte del tratamiento integral a lo largo de la vida

Figura 3. Proceso Asistencial Integrado de CP. 3ª edición

Figura 4. Plan Andaluz de Cuidados Paliativos 2008 – 2012

Figura 5. Punción subcutánea

Figura 6. Jeringa hipodérmica descrita por Alexander Wood (1817 – 1884)

Figura 7. Infusor elastomérico

Figura 8. Esquema de un infusor

Figura 9. Infusores más frecuentemente usados según Wilcock et al¹⁹

Figura 10. Concentración y dosis de los fármacos ensayados por Barcia et al²³

Figura 11. Esquema de un equipo de HPLC

Figura 12. Columna estándar

Figura 13. Cromatograma tras degradación forzada

Figura 14. Certificado de proyecto de investigación

Figura 15. Mezclas de fármacos compatibles (los más utilizados) según el Manual de Uso de la Vía SC en CP⁴²

Figura 16. Mezclas más frecuentes según Dickman et al⁴⁶

Figura 17. Cálculo del número de posibles combinaciones

Figura 18. Comunicación al X Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos

Figura 19. Comunicación al VI Congreso de Atención Sanitaria al Paciente Crónico

RESUMEN

La utilización de la vía subcutánea para la administración de medicamentos en Cuidados Paliativos (CP) es una vía muy interesante cuando la vía oral no está disponible. El empleo de infusores para la perfusión continua permite el control de síntomas de una manera sencilla. En muchos casos es necesaria la administración de más de un fármaco, por lo que mezclarlos en un mismo infusor es la mejor alternativa. Sin embargo, hay pocos datos publicados sobre la estabilidad de las mezclas, y menos aún si nos centramos en datos de estabilidad fisicoquímica de mezclas de medicamentos en sistemas de administración de tipo infusor y conservadas en condiciones de temperatura y luminosidad similares a las de la práctica asistencial. Los objetivos del presente trabajo son: 1) Identificar las mezclas de fármacos utilizadas y susceptibles de ser utilizadas en pacientes de CP de Andalucía mediante la realización de encuesta a profesionales sanitarios que les atienden. 2) Analizar la evidencia disponible sobre la estabilidad de las mezclas identificadas mediante revisión bibliográfica en fuentes terciarias (Ficha técnica, libro Trissel's Stability of Compounded Formulation, Micromedex, stabilis.org, pallcare.info y palliativedrugs.com). Dicha consulta se completa con una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos biomédicas: EMBASE y PubMed y con la revisión de las fuentes primarias de interés resultantes de la búsqueda anterior. 3) Medir la estabilidad física, mediante inspección visual, y química, mediante cromatografía líquida de alta resolución, de las mezclas identificadas y de las que no existan suficientes datos en la literatura científica.

Partiendo de los objetivos anteriormente mencionados, esta memoria está estructurada en cinco capítulos.

En el capítulo I se hace referencia al uso de los CP, la utilización de la vía subcutánea para la administración de fármacos como vía alternativa a las otras vías existentes, la infusión subcutánea continua mediante infusores elastoméricos, los fármacos empleados así como las posibles mezclas de los mismos, uso de la guía metodológica de estudios de estabilidad de

preparaciones farmacéuticas, finalizando el mismo con un resumen de algunos estudios publicados sobre la compatibilidad de mezclas.

El segundo capítulo hace referencia al proyecto de investigación obtenido en convocatoria pública en el año 2013, financiado por la Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales de la Junta de Andalucía en su convocatoria de 2013 (PI-0013-2013).

Los resultados de dicho proyecto se estructuran en tres fases:

PRIMERA FASE. Identificación de las mezclas de fármacos utilizadas y susceptibles de ser utilizadas en pacientes de CP en Andalucía.

SEGUNDA FASE. Análisis de la evidencia disponible sobre la estabilidad de las mezclas identificadas: Revisión bibliográfica.

TERCERA FASE. Análisis de la estabilidad química y física de las mezclas identificadas y de las que no existen suficientes datos en la literatura científica.

El capítulo III recoge las cinco publicaciones que avalan la tesis doctoral presentada.

En el capítulo IV se presenta un estudio sobre la estabilidad de las mezclas identificadas en la encuesta.

En el capítulo V se lleva a cabo una discusión de los resultados y se exponen las conclusiones finales de este estudio.

Finalmente se incluye la bibliografía y los anexos I y II.

I. INTRODUCCIÓN

I.1. LOS CUIDADOS PALIATIVOS

El envejecimiento de la población y el creciente número de personas con enfermedades crónico-degenerativas y con cáncer representan un reto importante para los servicios de salud a nivel mundial, y de forma preeminente en las sociedades desarrolladas¹. Muchos de estos enfermos, al final de su vida, padecen un sufrimiento intenso y precisan una atención sanitaria y social que implica a todos los ámbitos asistenciales².



Figura 1. Cicely Saunders, fundadora del movimiento *Hospice*^a.

El movimiento de los Cuidados Paliativos (CP) se inició en el Reino Unido durante los años 70 (Movimiento Hospice)³ y se extendió a nivel internacional. En esta época, fue Cicely Saunders la primera sanitaria en orientar su trabajo profesional hacia la búsqueda de soluciones específicas para los requerimientos de los pacientes con enfermedad en situación terminal, lo que dio origen a la filosofía y principios de los que hoy se conocen como CP. Saunders fundó el St. Christopher's Hospice, que

^a Cicely Saunders (1918 - 2005) fue consciente de las carencias en los cuidados hospitalarios que experimentaban los pacientes incurables antes de morir. Fue una ferviente defensora de la muerte digna. Para ello, desarrolló su método paliativo que se basaba en la sedación continua de los pacientes con morfina administrada por vía oral, que les permitía continuar estables y conscientes con una razonable calidad de vida, en lugar de sedarles completamente con cada aumento del dolor.

puede considerarse como la cuna del moderno Movimiento Hospice y los CP.

La idea de CP puede parecer nueva para muchas personas, pero tal vez puede que sea una de las especialidades médicas más antiguas, siendo el cuidado de las personas más vulnerables la tarea principal de los hospicios en la Edad Media, cuando no se disponía de curación.



Figura 2. La OMS propone el fortalecimiento de los CP como parte del tratamiento integral a lo largo de la vida (<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>).

La Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴ define los CP como «el enfoque que mejora la calidad de vida de pacientes y familias que se enfrentan a los problemas asociados con enfermedades amenazantes para la vida, a través de la prevención y el alivio del sufrimiento, por medio de la identificación temprana y la impecable evaluación y tratamiento del dolor y otros problemas físicos, psicosociales y espirituales». Esta concepción de los CP reconoce que las personas con enfermedades distintas al cáncer, que sean irreversibles, progresivas y con una fase terminal, también pueden beneficiarse de su aplicación.

Se estima que cada año necesitan aplicación de CP unos 3.000-3.500 pacientes por cada millón de habitantes o un 33% de los que mueren

anualmente. En Andalucía, se estima que entre 28.000 a 30.000 pacientes requerirán cada año aplicación de CP⁵.

Los cuidados paliativos en Andalucía:

La Administración sanitaria de nuestra Comunidad Autónoma ha mostrado especial sensibilidad ante este tema. Ya desde la década de los años 80 del pasado siglo empiezan a nacer unidades hospitalarias de CP, donde se ponen en práctica los principios fundamentales de los mismos. Dentro del I Plan de Calidad de la Consejería de Salud se elabora el Proceso Asistencial Integrado (PAI) de CP (2002) en el que se establecen las actividades de los diferentes profesionales intervinientes en la aplicación de estos cuidados basados en las mejores evidencias científicas disponibles. Este PAI tiene dos revisiones y actualizaciones, una en 2007 y otra en 2019⁶.



Figura 3. Proceso Asistencial Integrado de Cuidados Paliativos. 3ª edición.

Dentro de la Estrategia de Calidad, se elabora y publica el Plan Integral de Cuidados Paliativos de Andalucía que refuerza la aplicación de los CP con una definición estructural multiprofesional, con base comunitaria y

apoyo hospitalario, con diferentes niveles de atención en función de la complejidad de la persona afectada y su familia.

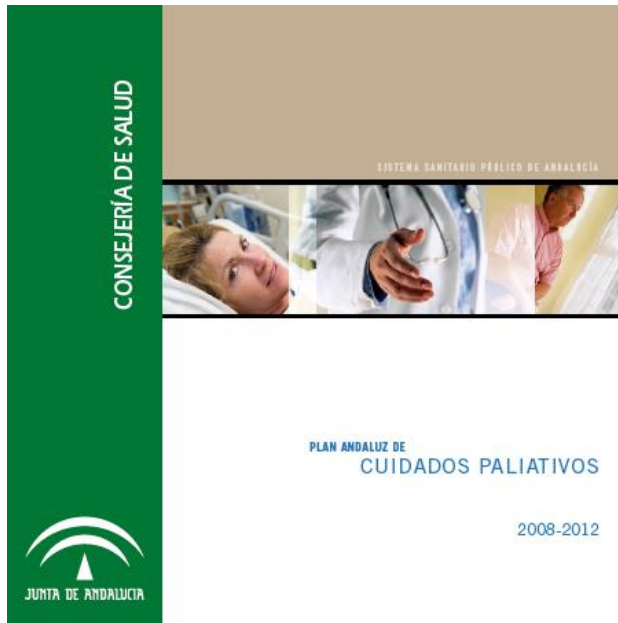


Figura 4. Plan Andaluz de Cuidados Paliativos 2008 – 2012.

El objetivo de esta atención integral y coordinada es favorecer que el paciente viva con dignidad la última etapa de la vida, aceptando los deseos del mismo y si así lo quiere, tratando de conseguir que se produzca sin sufrimiento insoportable, conservando la capacidad para transmitir los afectos en los últimos momentos, ofreciendo al paciente la posibilidad de tomar decisiones respecto del cuerpo y la propia vida y respetando las convicciones y valores que han guiado su existencia. Igualmente, favorecer que la familia tenga el apoyo psicoemocional y la atención adecuados a su situación.

El Proceso Asistencial Integrado Cuidados Paliativos (PAI CP) define a estos cuidados como el conjunto de actuaciones dirigidas a dar una respuesta integral a las necesidades físicas, psicoemocionales, sociales y espirituales del paciente en situación terminal y su familia, las cuales serán valoradas y atendidas por recursos coordinados, según su grado de complejidad, con el fin de garantizar una adecuada continuidad en la

asistencia, desde la identificación de la situación terminal hasta que se produzca la muerte del paciente, incluyendo el duelo durante un periodo limitado.

Los CP tienen, entre otros, los objetivos de aliviar el sufrimiento y mejorar la calidad de vida, facilitar la consecución del proyecto vital y la dignificación del proceso de la muerte. El Plan Andaluz de Cuidados Paliativos⁵ tiene como objetivos la consecución de estas metas dentro de los valores de equidad, universalidad, integralidad en el abordaje, efectividad de las intervenciones, interdisciplinariedad y continuidad en los procesos, implicación activa de todos los afectados en la toma de decisiones, y eficiencia. La ley 2/2010, de 8 de abril, de derechos y garantías de la dignidad de la persona en el proceso de la muerte (BOJA nº 88)⁷ afirma la autonomía de la persona a la hora de optar por la forma que, según sus principios y valores, desean concluir su ciclo vital. La evolución de los procesos asistenciales exige una puesta al día en los conocimientos, habilidades y actitudes, que respetando el principio de autonomía, de la respuesta más eficiente a las necesidades físicas, psicológicas y espirituales del paciente y su familia.

Los pacientes en la etapa final de la vida pueden presentar múltiples síntomas, dependiendo de la naturaleza y el estadio de su enfermedad. En el caso de los pacientes con cáncer, la localización del tumor, su grado, extensión local y metástasis determinan la sintomatología. Los estudios nacionales sobre prevalencia de síntomas se refieren sobre todo a los pacientes oncológicos⁸. En estas series, el dolor, la astenia y la anorexia aparecen en más del 70% de los pacientes.

La utilización de fármacos para el control de los síntomas en CP tiene algunas características especiales que deben tenerse en cuenta⁹. Los pacientes con enfermedad avanzada o terminal constituyen una población



especialmente vulnerable. Su entorno y los diferentes factores psicológicos pueden ejercer gran influencia en su bienestar físico y en la respuesta al tratamiento farmacológico, respuesta que en ocasiones será impredecible.

Estos pacientes son a menudo de edad avanzada, frágiles o con afectación multiorgánica y polimedicados, con el consiguiente riesgo de interacciones e iatrogenia.

El reto para profesionales y cuidadores consiste en tratar los síntomas de forma efectiva, manteniendo el máximo confort del paciente y minimizando los efectos adversos y los inconvenientes del tratamiento o las pautas muy complejas.

I.2. LA VÍA SUBCUTÁNEA

La elección de la vía de administración depende de factores relacionados con el paciente, con el fármaco y de factores de tipo organizativo (disponibilidad de formulaciones, recursos humanos, etc.).

La principal vía de administración en CP es la oral, ya que es una vía simple, no invasiva y aceptable para la mayoría de los pacientes.

Sin embargo hay situaciones en las que no es posible la administración oral de fármacos (por ejemplo cuando el paciente presenta náuseas y vómitos, convulsiones, disfagia u oclusión intestinal).

En los casos en los que la administración de fármacos por vía oral no es posible, es necesario utilizar vías de administración alternativas. Ejemplos de estas vías alternativas son la vía intravenosa, vía intramuscular, vía rectal, vía transdérmica, vía sublingual o la vía subcutánea.

La vía intravenosa no se recomienda por las dificultades técnicas.

La administración de fármacos a nivel intramuscular suele resultar dolorosa.

Hay pacientes que rechazan la vía rectal y además la absorción de fármaco por esta vía es muy variable.

El resto de vías alternativas aún están poco desarrolladas.

En la actualidad se considera que la vía subcutánea es la más adecuada de las vías alternativas, sobre todo a nivel comunitario a fin de mantener la autonomía del paciente y poder vivir sus últimos días en su entorno natural.

La vía subcutánea es poco agresiva y permite la autoadministración por parte del paciente o sus familiares.

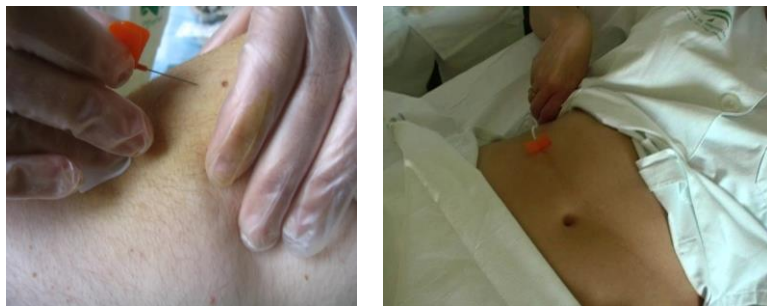


Figura 5. Punción subcutánea.

La vía subcutánea (SC) se utiliza con mucha frecuencia para el control de síntomas como alternativa a otras vías parenterales (intramuscular o endovenosa) cuando no es posible utilizar la vía oral.

Entre las indicaciones de la vía SC podemos destacar: pacientes con imposibilidad deglutoria (disfagia, odinofagia, fístulas, cáncer oral, disminución del nivel de consciencia o coma), náuseas, vómitos, oclusión intestinal, situación de agonía, síndrome confusional o síndrome de neurotoxicidad por opioides. También puede recurrirse a esta vía cuando existen síntomas de difícil control por vía oral: náuseas y vómitos, sedación o dolor resistente a opiáceos orales.

La vía SC presenta numerosas ventajas frente a otras vías parenterales que se enumeran a continuación:

- **Eficacia:** La experiencia clínica demuestra la eficacia en el control de síntomas de esta forma de administración de fármacos. A modo de ejemplo, los niveles de morfina obtenidos con infusión continua subcutánea son comparables a los obtenidos con infusión intravenosa incluso en pacientes hipotensos. La gran ventaja que aporta es la posibilidad de asociar diversos fármacos en el mismo infusor, por lo que podemos actuar a la vez sobre diferentes síntomas.
- **Sencillez de técnica:** Técnica poco agresiva de fácil colocación, mantenimiento y aprendizaje por parte de la familia que facilita el empoderamiento de los mismos en el manejo de la situación desde el propio domicilio del paciente en muchos casos.
- **Seguridad:** existen pocos riesgos con su utilización; las posibles complicaciones, si se presentan, son de tipo local, siendo además fácilmente solucionables. Presenta menos efectos secundarios que otras vías parenterales.
- **Aceptabilidad buena por pacientes y familias:** se obtiene una mayor independencia y autonomía que por otras vías parenterales. Los estudios que analizan la aceptación por pacientes y familias demuestran que ésta es alta. En un estudio realizado por Bruera y colaboradores¹⁰ el 94% de

los pacientes prefirieron la infusión continua subcutánea al tratamiento analgésico previo.

- Eficiencia: No precisa hospitalización ni heparinización. La utilización de la vía SC va a evitar ingresos ya que permite que los pacientes permanezcan en su domicilio con un adecuado control de síntomas.

Algunos de sus inconvenientes pueden ser:

- Reacciones adversas locales: alteración cutánea, eritema, induración, equimosis...
- Efecto bolo en la forma de administración intermitente
- Riesgo de infección: mínimo según varios estudios aunque teóricamente mayor que en las vías no invasivas
- En el domicilio: negatividad de la persona cuidadora en la administración de los fármacos, poca colaboración o responsabilidad.

Todos estos inconvenientes pueden considerarse inconvenientes menores en la mayoría de las ocasiones.

Una barrera para la utilización de la vía SC es la falta de autorización de muchos fármacos de uso habitual para su administración por esta vía, con un desfase entre la actualización de las fichas técnicas y el uso de esta vía de acuerdo con el mejor interés del paciente. La mayoría de los fármacos empleados no son novedades terapéuticas y cuando se comercializaron por primera vez la vía SC era muy poco utilizada, por lo que esta vía de administración no suele estar contemplada en sus fichas técnicas.

Desde el punto de vista farmacocinético, con la vía SC se evita el efecto de primer paso hepático. La absorción de los fármacos se produce preferentemente por difusión pasiva, a favor del gradiente a través de la red capilar. La velocidad de difusión capilar depende del gradiente de concentración, el tamaño de las moléculas y la liposolubilidad, siendo los fármacos liposolubles muy irritantes (con mayor riesgo de precipitación y acumulación) prefiriéndose por tanto los hidrosolubles. En los fármacos

de mayor peso molecular el mecanismo de absorción se realiza mediante un proceso de endo/exocitosis a través de los vasos linfáticos. La biodisponibilidad es similar a la de otras vías parenterales, aunque varía la velocidad de absorción.

Los factores que más influyen en la absorción son: la superficie de absorción, el volumen y concentración del fármaco, el peso molecular, la liposolubilidad del fármaco, el estado previo de la piel, la utilización de enzimas proteolíticas (hialuronidasa) y otras circunstancias como actividad muscular, masaje local, fiebre, edemas, shock, insuficiencia cardíaca, temperatura local, vasoconstrictores o tabaco.

La administración de fármacos por vía SC facilita el uso de medicamentos para el control de síntomas, a la vez que mejora la calidad de vida del paciente, objetivo primordial en los pacientes en situación terminal. Puesto que esta vía de administración puede aplicarse en el domicilio del paciente en situación terminal, permite permanecer en casa, con mayor autonomía y rodeados de los suyos. Según diversas encuestas el deseo de la mayoría de los pacientes (entre un 50 y un 70%), es fallecer en su domicilio¹¹.

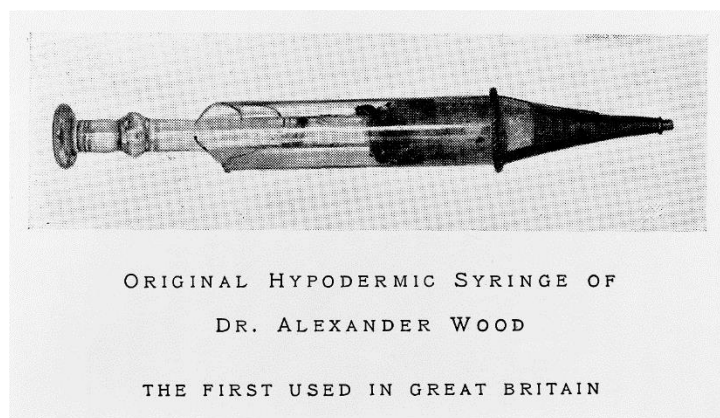


Figura 6. Jeringa hipodérmica descrita por Alexander Wood (1817 – 1884).

Fue Alexander Wood, un médico de Edimburgo, quien a mitad del siglo XIX intuyó que sería eficaz inocular la medicación a través de una aguja en el tejido subcutáneo. Nació así el término inyección subcutánea.

Podemos decir que esta técnica era el principal sostén de la práctica médica hacia mediados del siglo XX, cuando la terapia endovenosa comenzaba a ser una realidad.

Sobre los años 70 apareció un renovado interés por la vía subcutánea cuando, en el Hospital Infantil de Boston, Richard Propper y su equipo encontraron que la medicación que ellos utilizaban en la talasemia infantil era tan eficaz aplicada por vía subcutánea como por vía endovenosa, ofreciendo la posibilidad de tratar al niño en casa¹².



De aquí se pasó a la búsqueda de un artefacto capaz de administrar tales infusiones. Fue la pediatra Bernardette Modell en Londres quien encargó su diseño a Martin Wright, médico y entusiasta de la ingeniería. El prototipo, conocido actualmente como infusor Graseby, comenzó a producirse en 1976. Su inventor pensó

que su dispositivo sería de gran utilidad en el tratamiento del dolor en pacientes con enfermedad terminal. Un discípulo suyo, Patrick Russell, introdujo en 1979 el prototipo en el St Christopher's Hospice para aquellos pacientes que eran incapaces de tomar la medicación oral¹³.

La verdadera revolución en este tipo de dispositivos vino dada por un modelo australiano reductor de flujo, mucho más sencillo y ligero, llamado Springfusor, de amplio uso aún en nuestros días¹⁴.



Desde entonces hasta el momento actual, han surgido otros modelos de gran utilidad, como el Inyector de Edmonton¹⁵ o los infusores elastoméricos desechables. Estos últimos son los de uso más frecuente en nuestro medio.

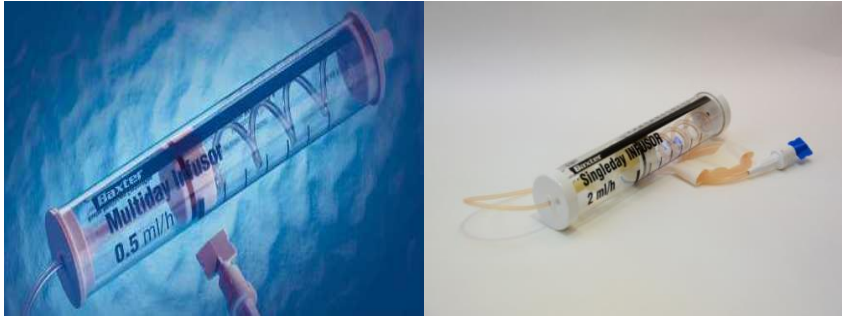


Figura 7. Infusor elastomérico.

Actualmente existen dos formas de administración de medicamentos por vía SC:

- La intermitente, en la que los fármacos se administran en forma de bolus.
- La forma continua, que se realiza a través de los dispositivos infusores que liberan la medicación en tejido celular subcutáneo de una manera continua, obteniéndose unos niveles constantes de fármaco en plasma. Esta forma de administración es preferible por su fácil manejo tanto para el paciente como para la persona cuidadora, aumentan la calidad de vida del paciente, ya que se le pueden administrar distintos fármacos, sin tener que abandonar el domicilio, evitando a su vez todos los problemas que se derivan de un ingreso hospitalario, tanto para él como para su familia, además de la reducción indirecta de gastos derivados de la hospitalización. Comparándola con la infusión subcutánea en bolo evitamos el efecto pico/valle y además proporciona más autonomía al paciente y a la familia, ya que el tiempo que dura la medicación que se administra a través de infusor va desde 24 horas hasta 5 días e incluso algunos hasta 8 - 11 días.

I.3. INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA

Es la administración por vía subcutánea utilizando infusores o bombas de infusión.

Algunos ejemplos de modelos de infusores son:

elastoméricos (con mecanismo de balón)

mecánicos (con mecanismo de resorte o de jeringa)

electrónicos (con mecanismo de tipo peristáltico)

Los modelos, ritmo de infusión, duración y capacidad de cada infusor depende de cada fabricante; escogeremos siempre el que sea más adecuado para cada paciente.

Muchos de ellos permiten además la administración de fármacos en bolos en caso de ser necesario (por aparición de dolor irruptivo, por ejemplo).

Los infusores elastoméricos son uno de los dispositivos de infusión continua más utilizados. Un sistema de infusión elastomérico es un dispositivo de un solo uso, que funciona sin necesidad de baterías y que se utiliza para administrar medicamentos de forma segura, sencilla y controlada, a través de un filtro de partículas y un restrictor de flujo. Están diseñados para administrar la medicación durante el tiempo requerido y con la velocidad nominal seleccionada. La fuente de energía que impulsa la solución es la retracción elástica del reservorio, funcionando a distintos flujos de infusión desde 0.5 ml/h a 20 ml/h con un caudal nominal calculado a 32°C y una precisión de $\pm 10\%$ y una capacidad del reservorio que oscila entre 50 ml a 275 ml. Es adecuado su uso tanto en domicilio, como en pacientes ambulatorios o en ingresos hospitalarios.

En general, constan de los siguientes elementos:

- 1.- Carcasa, que protege al reservorio y lleva impresa una escala, para el control del vaciado.
- 2.- Reductor de flujo o válvula: capilar de cristal de diámetro determinado al final del tubo de conexión. Debe estar en contacto con la piel ya que la temperatura de la misma influirá en la velocidad de infusión (por ese motivo hay que tener en cuenta la posible presencia de fiebre).
- 3.- Tubo de conexión, que une el reservorio con el conector tipo luer-lock.
- 4.- Reservorio: es el globo donde se introduce la medicación.

Los hay para tratamientos de horas, días o de tiempo variable (con la posibilidad de cambiar de flujo a lo largo de la infusión). En algunos modelos es posible administrar bolos adicionales de una cantidad predeterminada.

Para calcular el volumen total del infusor se sigue la siguiente fórmula:

$$vt \text{ (ml)} = \text{Flujo (ml/h)} \times 24\text{h} \times n^{\circ} \text{ días}^*$$

* Teniendo siempre en cuenta las instrucciones del fabricante respecto a volumen residual, el diluyente empleado, y los factores que pudieran afectar a la velocidad de infusión.

Por norma general, el volumen de líquido calculado se conseguirá añadiendo suero fisiológico a la suma del volumen aportado por la medicación pautada para el conjunto de los días de duración del infusor.

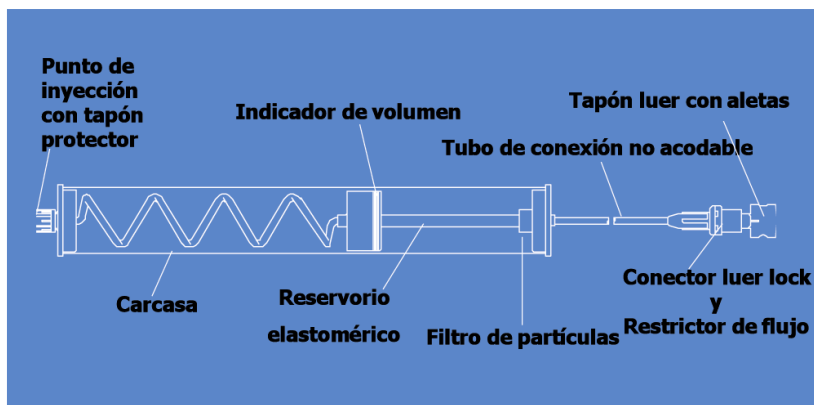


Figura 8. Esquema de un infusor.

Los infusores mecánicos funcionan mediante un mecanismo de resorte que ejerce una presión sobre la bolsa de medicación alojada dentro de la bomba. Su principal ventaja es la reutilización, ya que únicamente son desechables las bolsas.

Hay también disponibles bombas de infusión electrónica, con mecanismo peristáltico más caras y más complejas, que se utilizan sobre todo para el control del dolor con PCA (*patient control analgesia*).

I.4. LOS FÁRMACOS UTILIZADOS POR VÍA SC EN CP

Son muchos los fármacos que pueden administrarse por vía SC², en ocasiones de manera simultánea, para controlar varios síntomas mediante el empleo de infusores. Sin embargo, no es habitual que las fichas técnicas de los medicamentos hagan referencia a su uso por vía subcutánea. Los fármacos más adecuados para administración subcutánea son los hidrosolubles ya que son menos irritantes y tienen menor riesgo de acumulación (Tabla 1).

Fármacos más utilizados por vía SC en cuidados paliativos	
Fármaco	Indicaciones
Butilescopolamina	<ul style="list-style-type: none"> - Secreciones respiratorias - Sialorrea - Obstrucción intestinal - Estertores <i>premortem</i>
Dexametasona	<ul style="list-style-type: none"> - Coanalgésico - Antiinflamatorio - Anorexia/caquexia
Haloperidol	<ul style="list-style-type: none"> - Náuseas y vómitos - Delirium
Levomepromazina	<ul style="list-style-type: none"> - Ansiedad - Agitación - Hipo
Metoclopramida	<ul style="list-style-type: none"> - Vómitos
Midazolam	<ul style="list-style-type: none"> - Convulsiones - Sedación - Disnea - Agitación intensa
Morfina	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor - Disnea - Tos
Octreotido	<ul style="list-style-type: none"> - Obstrucción intestinal
Tramadol	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor

Tabla 1. Fármacos más utilizados por vía SC en CP.

Otros fármacos utilizados son: bupivacaína, buprenorfina, calcitonina, ceftriaxona, clonazepam, diclofenaco, ertapenem, escopolamina, fentanilo, flunitrazepam, furosemida, granisetron, hidroxizina, ketamina, metadona, ondansetrón, oxicodona y petidina, entre otros.

Algunos fármacos cuyo uso no está recomendado por esta vía por su capacidad irritante local son diazepam, metamizol, clorpromazina o fenobarbital.

Una revisión sistemática examinó la evidencia de la administración de fármacos y fluidos por vía SC en personas mayores¹⁶. La mayoría de los fármacos fueron utilizados en el contexto de los CP. La morfina y la hidratación tienen la indicación aprobada y amplia evidencia que lo sustenta. Entre los fármacos no autorizados, cuentan con buena evidencia (ECA o estudios experimentales controlados no aleatorizados o cohortes) por vía SC: butilescopolamina, ceftriaxona, fentanilo, hidromorfona (no disponible en España para la vía parenteral) y petidina. Otros fármacos que cuentan con estudios observacionales, estudios retrospectivos o series de casos son: amikacina, buprenorfina, clodronato, furosemida, metadona y midazolam. No se encontraron estudios para atropina, haloperidol, levomepromazina, metoclopramida, pero existen revisiones no sistemáticas que apoyan su uso. No se encontró información sobre el uso de clonazepam, clorazepato, lorazepam y metilprednisolona. Los revisores concluyen que es necesario realizar estudios con fármacos de uso frecuente por vía SC y que los laboratorios deberían registrar esta vía en caso de contar con suficientes datos.

La evidencia para el uso por vía SC de los fármacos en muchas ocasiones es escasa y basada en casos clínicos pues se trata de fármacos tradicionales cuyos proveedores no actualizan las fichas técnicas.

En contra de la utilización por vía SC también existen publicaciones, por ejemplo, en el caso de la gentamicina para el que varios autores describen necrosis cutánea tras la administración por esta vía¹⁷.

I.5. MEZCLAS DE MEDICAMENTOS PARA INFUSIÓN CONTINUA SC

En un estudio llevado a cabo en Suecia por Zachrisson et al¹⁸ se encuestó a 110 profesionales sobre los fármacos que usaban por vía SC a través de un infusor. Encontraron una gran variedad de mezclas de fármacos, entre las que resultaron más frecuentes la mezcla morfina-haloperidol. Otras mezclas mencionadas fueron morfina con diazepam, metoclopramida, midazolam y otros medicamentos no disponibles en España (dixyracin, droperidol). Se describieron mezclas de hasta tres fármacos. La triple combinación más frecuente fue morfina-metoclopramida-midazolam. Concluyen que se utiliza una gran variedad de mezclas de fármacos a pesar de que existen pocos estudios farmacológicos que avalen esta práctica en muchos de los casos.

Wilcock et al hicieron una encuesta sobre los infusores utilizados en 15 centros de CP del Reino Unido¹⁹. Analizaron 336 infusores de los cuales la mayoría tenían mezclas de dos o tres fármacos. Las combinaciones más frecuentes se listan a continuación:

Table 3 Most frequent combinations in 328 syringe drivers

Drug combination			Frequency	Laboratory evidence of physical and chemical compatibility, diluent and reference	
Drug 1	Drug 2	Drug 3			
Diamorphine	Midazolam	–	30	Yes	No diluent and WFI ⁷
Diamorphine	Metoclopramide	–	19	Yes	Diluent unknown ⁸
Diamorphine	Levomepromazine	–	17	No ^a	
Diamorphine	Haloperidol	Midazolam	16	No ^a	
Diamorphine	Haloperidol	–	12	Yes	WFI ^{9,10}
Diamorphine	Cyclizine Lactate	–	10	Yes	WFI ⁸⁻¹⁰
Diamorphine	Levomepromazine	Midazolam	10	No ^a	
Diamorphine	Glycopyrronium	Midazolam	6	No ^a	
Diamorphine	Hyoscine hydrobromide	Midazolam	6	No ^a	
Diamorphine	Haloperidol	Hyoscine butylbromide	5	No ^a	
Diamorphine	Haloperidol	Metoclopramide	5	No ^a	
Diamorphine	Metoclopramide	Midazolam	5	No ^a	
Levomepromazine	Metoclopramide	–	4	No	
Oxycodone	Haloperidol	–	4	Yes	Undiluted, WFI and 0.9% saline ¹¹
Oxycodone	Midazolam	–	4	Yes	Undiluted, WFI and 0.9% saline ¹¹
Diamorphine	Cyclizine Lactate	Midazolam	4	No ^a	
Diamorphine	Hyoscine butylbromide	–	3	Yes	Diluent unknown ⁸
Diamorphine	Glycopyrronium	Levomepromazine	3	No ^a	
Diamorphine	Hyoscine butylbromide	Levomepromazine	3	No ^a	
Diamorphine	Levomepromazine	Metoclopramide	3	No ^a	
Oxycodone	Levomepromazine	–	3	Yes	Undiluted, WFI and 0.9% saline ¹¹
Oxycodone	Metoclopramide	–	3	Yes	Undiluted, WFI and 0.9% saline ¹¹

^aPreviously reported visually compatible.²⁻⁴
WFI, water for injection.

Figura 9. Infusores más frecuentemente usados según Wilcock et al¹⁹.

Como puede comprobarse, muchas de las combinaciones no disponen de datos que avalen su compatibilidad química o física

Estabilidad de las mezclas de fármacos

Como regla general los medicamentos con pH similar suelen ser compatibles. Los fármacos que podemos utilizar con mayor garantía son los hidrosolubles y de pH neutro²⁰. Los más alcalinos a menudo son incompatibles porque la mayoría de las soluciones son ácidas.

La solución salina está recomendada como diluyente de la mayoría de los fármacos irritantes, con el fin de disminuir el número de reacciones locales. Está expresamente indicado para granisetron, ketamina, octreótido y ondansetrón, por sus laboratorios fabricantes.

En lo que se refiere a la compatibilidad y estabilidad de las mezclas podemos decir que en general al mezclar los fármacos pueden resultar compuestos inactivados o bien incluso pueden llegar a ser tóxicos para los pacientes, algunas se identifican por turbidez en la mezcla, otras, por cambios de color y por aparición de cristales, otras no pueden identificarse visualmente, por ello se necesitan estudios de laboratorio para comprobarlo científicamente.

Los factores que afectan a la estabilidad incluyen luz, calor, pH, temperatura y volumen del diluyente.

Antes de administrar una mezcla por vía SC es importante saber si será estable en un volumen adecuado a temperatura ambiente durante al menos 24h.

En un estudio realizado en el departamento de farmacia de la Universidad Complutense de Madrid con diversas mezclas de medicamentos se comprobó la estabilidad durante siete días²¹:

- Mezclas de dos fármacos incompatibles:

a.- Midazolam + Dexametasona

b.- Haloperidol + Dexametasona

Cualquier combinación de ésta mezcla con otros fármacos adicionales, seguirá siendo incompatible.

- Mezclas de cuatro fármacos compatibles:

a.-Morfina + Midazolam + Haloperidol + Hioscina

b.-Morfina + Midazolam + Haloperidol + Metoclopramida

c.-Morfina + Midazolam + Hioscina + Metoclopramida

d.-Morfina + Haloperidol + Hioscina + Metoclopramida

e.-Morfina + Hioscina + Dexametasona + Metoclopramida

f.- Morfina + Haloperidol + Hioscina + Metoclopramida

g.-Tramadol + Midazolam + Haloperidol + Hioscina

h.-Tramadol + Midazolam + Haloperidol + Metoclopramida

i.- Tramadol + Midazolam + Hioscina + Metoclopramida

j.- Tramadol + Haloperidol + Hioscina + Metoclopramida

k.-Tramadol + Buscapina + Dexametasona + Metoclopramida

l.- Tramadol + Haloperidol + Hioscina + Metoclopramida

- Mezclas de más de cuatro fármacos compatibles:

a.-Morfina + Midazolam + Haloperidol + Hioscina + Metoclopramida

b.- Tramadol + Midazolam + Haloperidol + Hioscina + Metoclopramida

El mismo equipo de investigación ha realizado estudios de estabilidad de mezclas de medicamentos en las que suele estar presente el tramadol:

- En el estudio publicado en 2007 demuestran que es estable durante cinco días a 25 grados centígrados la mezcla de tramadol entre 100 y 400 mg/día con dexametasona entre 4 y 40 mgr/día²².
- En el mismo año publican el estudio de estabilidad de la mezcla de tramadol y butilescopolamina; en las siguientes concentraciones:

Tramadol HCL			Hyoscine N-butyl bromide		
C (mg/ml)	Dose (mg/day)		C (mg/ml)	Dose (mg/day)	
1	8.33	100	3.33	40	
2	16.67	200	3.33	40	
3	33.33	400	3.33	40	
4	8.33	100	4.99	60	
5	16.67	200	4.99	60	
6	33.33	400	4.99	60	
7	8.33	100	6.67	80	
8	16.67	200	6.67	80	
9	33.33	400	6.67	80	

Figura 10. Concentración y dosis de los fármacos ensayados por Barcia et al²³.

Podemos decir que las mezclas de ambos fármacos en las concentraciones citadas en la tabla y almacenadas en jeringa de polipropileno pueden ser usadas con confianza durante al menos 7 días y que pueden conservarse tanto refrigeradas como a temperatura ambiente²³.

La información sobre la estabilidad de las mezclas de fármacos se encuentra frecuentemente dispersa en la bibliografía. Algunas fuentes de información sobre estabilidad de mezclas útiles en CP son:

<http://www.palliativedrugs.com>²⁴

- <http://www.pallcare.info>²⁵



- The Oxford Textbook of Palliative Medicine (5ª edición)²⁶

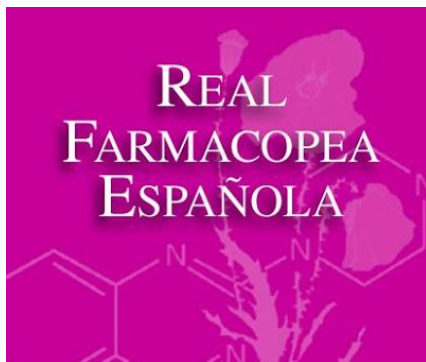
- The Palliative Care Formulary (6ª edición)²⁷

En algunas ocasiones la información relativa a la estabilidad de las mezclas no es suficiente o se basa en estudios que no pueden ser extrapolables a nuestro caso particular, por ejemplo por uso de dosis diferentes, por estar realizados en materiales de acondicionamiento distintos a los que a nosotros nos interesan, o bien porque sean estudios de baja calidad metodológica.

A la hora de evaluar la compatibilidad de las mezclas para infusión por vía SC es importante tener en cuenta los dispositivos de infusión utilizados y las condiciones de luminosidad y temperatura que deben simular en la medida de lo posible las condiciones de administración en la práctica asistencial.

En ausencia de datos de suficiente calidad, podemos llevar a cabo nosotros el estudio de estabilidad siguiendo unas pautas para asegurarnos de que los resultados sean fiables y reproducibles y para ello es útil seguir las recomendaciones para la consecución de estudios de estabilidad que editan algunos organismos expertos en esta práctica.

I.6. GUÍA METODOLÓGICA DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PREPARACIONES FARMACÉUTICAS



La guía de referencia para la determinación de los medicamentos por excelencia es la Farmacopea. En nuestro medio disponemos de la Real Farmacopea Española²⁸, que es una traducción de la Farmacopea Europea²⁹ con alguna aportación nacional. Sin embargo, la farmacopea está más orientada a la

determinación de los medicamentos en el ámbito de la industria farmacéutica, no siendo útil en muchas ocasiones en el ámbito clínico en el que surgen dudas que no pueden ser respondidas por los test que se proponen en las monografías de dicho documento. En ausencia de una guía nacional para el estudio de la estabilidad de preparaciones llevadas a cabo en el ámbito de la Farmacia Hospitalaria hemos tomado como referencia la guía elaborada por la Sociedad Francesa de Farmacia Clínica para esta cuestión³⁰. A continuación, se describen los aspectos más interesantes que se abordan en esta guía en relación a los estudios de estabilidad que nos interesan para las mezclas de fármacos a administrar por vía SC en CP:



Methodological guidelines for stability studies of hospital pharmaceutical preparations

Algunas definiciones:

Estabilidad: Capacidad de un medicamento para mantener sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas y biofarmacéuticas originales.

Incompatibilidad: interacción físico-química de dos o más componentes del medicamento.

Inestabilidad: alteración del medicamento por la acción de algún elemento externo.

Inestabilidad física: aparición de precipitación, cambio de color o turbidez

Inestabilidad química: disminución de la concentración inicial de principio activo por debajo de los límites aceptados. El motivo suele ser por reacciones químicas que ocurren en el seno del medicamento: hidrólisis, oxidación, fotólisis, etc. y que llevan a la formación de productos de degradación con la consecuente pérdida de efectividad o aparición de toxicidad

Inestabilidad microbiológica: los productos de administración parenteral deben ser estériles y apirógenos

Factores que influyen en la estabilidad:

- pH: los medicamentos en solución tienen un rango de pH de máxima estabilidad. No se pueden mezclar medicamentos con pH muy diferentes
- Elección del diluyente:
 - o Fisiológico: pH 5,5-7
 - o Glucosa 5%: pH 3,5 – 5,5
 - o Glucosalino: pH 4,5
- Elección del envase: deben ser inertes (ningún componente debe ser adsorbido/absorbido por el envase, ni este debe ceder componentes a la mezcla):
 - o Vidrio
 - o Plástico: polietileno (PE), polipropileno (PP), etilvinilacetato (EVA), cloruro de polivinilo (PVC)
- Factores relacionados con la conservación de los medicamentos: temperatura, luz

Parámetros que definen el plazo de validez de un medicamento en función de los resultados obtenidos en los estudios de estabilidad:

- +/- 5-10% cambio en la concentración de principios activos respecto a su valor inicial
- Cualquier producto de degradación que exceda los criterios de aceptación
- No cumplir criterios de aceptación para las propiedades físicas del medicamento
- No cumplir criterios de aceptación para pH

Estudios de estabilidad en el ámbito hospitalario

- Estabilidad física:
 - o Cambio de color o precipitación mediante observación directa (cualitativa) o contador de partículas subvisibles (cuantitativa)
 - o Turbidez

- Estabilidad química: concentración de los principios activos y productos de degradación mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Las determinaciones deben ser referidas a t_0 y no a la concentración teórica. Las determinaciones analíticas deben hacerse por duplicado o triplicado

Las preparaciones utilizadas en la práctica clínica deben permanecer estables y mantener sus propiedades durante el tiempo de almacenamiento y durante el tiempo de administración al paciente.

Para ello se requieren datos fiables de estabilidad. Los estudios publicados sobre estabilidad han de cumplir una serie de criterios de calidad científica y metodológica. Actualmente la industria farmacéutica realiza estudios de estabilidad basados en las normas internacionales ICH, pero estas recomendaciones no pueden trasladarse a la práctica clínica pues en esta hay que adaptarse a las situaciones que ocurren en la práctica real, que difiere en muchas ocasiones de los ensayos clínicos, particularmente en el entorno hospitalario y en el contexto de pacientes externos.

Aspectos clave:

1. PRINCIPALES INESTABILIDADES: DESCRIPCIÓN Y FACTORES DE INFLUENCIA

La estabilidad de las preparaciones farmacéuticas es un aspecto crucial para su uso adecuado. La seguridad y efectividad de un tratamiento pueden verse afectadas por problemas de inestabilidad. Una preparación farmacéutica se considera estable en la práctica durante un periodo de tiempo definido cuando durante ese tiempo sus propiedades esenciales no se modifican, o cambian únicamente dentro de unos límites previamente definidos.

La inestabilidad es causada primariamente por reacciones químicas que pueden ocurrir espontáneamente, como reacciones de hidrólisis o fenómenos de oxidación-reducción. En formas líquidas, la inestabilidad también puede ocurrir por fenómenos

físicos como la aparición de turbidez, precipitación, descoloración, cambios en la viscosidad, etc. Cuando la integridad del acondicionamiento de los preparados no se mantiene intacta, también pueden ocurrir fenómenos de inestabilidad microbiológica.

INESTABILIDAD QUÍMICA

- Hidrólisis: Una sustancia se hidroliza cuando se descompone por fijación de un ión H^+ y OH^- procedentes de la disociación del agua. La acidez o alcalinidad de una solución puede causar la degradación significativa del principio activo. El pH puede influenciar también la oxidación, principalmente porque muchas reacciones de oxidación-reducción son pH dependientes.
- Oxidación-reducción: la mayoría de los principios activos se presentan en su forma reducida. En consecuencia, la presencia de oxígeno en el ambiente puede causar problemas de inestabilidad. Cuando esta reacción es espontánea, se le llama auto-oxidación. Dependiendo de la estructura de la molécula del principio activo, esta reacción puede estar influenciada por el pH del medio. Este problema se evita reemplazando el aire por un gas inerte (normalmente nitrógeno) durante el llenado, ajuste de pH y estabilización mediante el empleo de un tampón o mediante la adición de agentes quelantes como el EDTA. El empleo de antioxidantes, siempre que no den otros problemas de degradación o toxicidad, también puede ser una estrategia válida.
- Fotólisis: la luz del día, y más específicamente los rayos UV, pueden actuar como catalizadores de reacciones de oxidación o hidrólisis. La fotólisis, dependiendo de la molécula, es directamente proporcional a la intensidad y a la longitud de onda de la luz aplicada. La solución más simple es proteger las preparaciones de la luz mediante un acondicionamiento fotoprotector.

- Racemización y epimerización: este fenómeno es poco frecuente pero cuando ocurre puede tener implicaciones terapéuticas en el caso de moléculas quiméricas, en las que la actividad farmacológica es mucho mayor para uno de los enantiómeros. La racemización y epimerización puede causar disminución de la actividad.

INESTABILIDAD FÍSICA

- Precipitación: Los principios activos o excipientes cuando están en solución pueden sufrir fenómenos de precipitación en cualquier momento, y no solo por problemas de saturación en el vehículo utilizado. La precipitación no tiene por qué ser inmediata y sus parámetros cinéticos dependen de varios factores, como el pH de la solución, la formación de sales insolubles, la formación de complejos,...
- Adsorción y absorción: las preparaciones farmacéuticas pueden interactuar con los materiales de los que está compuesto el acondicionamiento primario mediante fenómenos de adsorción o absorción durante el periodo de almacenamiento.
La adsorción es un fenómeno de superficie por el que moléculas en estado gaseoso o líquido se unen a la superficie del acondicionamiento primario, del filtro o de algún otro material secundario. Cuando estas moléculas penetran dentro del material se denomina absorción.
- Lixiviación: cuando alguno de los materiales de los que está compuesto el acondicionamiento primario pasa a la preparación. Algunos de estos productos pueden presentar riesgos de toxicidad para el paciente o incluso ser causa de que la preparación se convierta en inestable
- Otras inestabilidades e incompatibilidades físicas: La quelación y formación de complejos de ciertos principios activos en presencia de cationes polivalentes puede impedir la solubilidad. Los cambios de color son también

signos de inestabilidad física, pero son generalmente el resultado de reacciones químicas o por degradación de uno de los componentes de la preparación

INESTABILIDAD MICROBIOLÓGICA

La inestabilidad microbiológica en una preparación implica que se desarrollan microorganismos dentro de la preparación durante su periodo de estabilidad. Esto puede ser el resultado de una contaminación inicial accidental, o por una contaminación durante el acondicionamiento, normalmente por fallos en la integridad del embalaje.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ESTABILIDAD DE LA PREPARACION

- pH
El pH juega un papel fundamental en la solubilización de los principios activos y por tanto en su biodisponibilidad, pero los valores extremos pueden ser responsables de la degradación significativa de la preparación. La tasa de degradación es mucho mayor en valores extremos de pH. El pH óptimo suele coincidir con el pH de mayor solubilidad
- Surfactantes
Se pueden utilizar surfactantes para proteger los grupos hidrofílicos del principio activo para limitar su degradación por hidrólisis. Pero los diferentes tipos de surfactantes pueden formar micelas en solución, que atrapan el principio activo y por tanto modifiquen su biodisponibilidad en solución.
- Temperatura
La temperatura es uno de los factores más importantes en la estabilidad de los medicamentos. Un aumento de 10°C en el almacenamiento puede aumentar la velocidad de degradación hasta 2 a 5 veces. Esto no es un fenómeno

generalizado, ya que existen otros productos que se inestabilizan a bajas temperaturas. La precipitación de una solución saturada cuando se conserva refrigerada es un ejemplo de esto. Para algunas moléculas, la estabilidad fisicoquímica es únicamente apropiada dentro de un rango estrecho de temperaturas.

- Oxígeno

La presencia de oxígeno en una preparación puede causar inestabilidad por oxidación de alguno de sus componentes. La formulación (con antioxidantes) o la técnica de llenado (en nitrógeno) pueden ser determinantes en este sentido. Seleccionar el acondicionamiento más apropiado también es importante.

- Luz

La luz es un parámetro que puede causar inestabilidad química en moléculas fotosensibles. En este caso, lo mejor es prevenir la exposición mediante el uso de acondicionamiento fotoprotector.

- Materiales

El material de que está compuesto el acondicionamiento primario y sus cierres son cruciales en el proceso, con impacto en la estabilidad del producto farmacéutico terminado. Esto ocurre también con los productos sanitarios empleados en la administración, como filtros, sistemas de infusión, etc.

2. METODOLOGÍA GENERAL

Cuando se planifica un estudio de estabilidad, se debe establecer un protocolo riguroso. Para asegurar que el resultado del estudio es fiable y replicable es importante definir los siguientes elementos

FORMULACIÓN DE LA PREPARACIÓN

Cuando se planifica un estudio de estabilidad, tanto la formulación de la preparación como el embalaje deben ser

validados. Se debe revisar la literatura científica para comprobar que la formulación no contiene incompatibilidades conocidas y que no existen interacciones entre el contenido y el continente. Si no existen datos disponibles, se deben llevar a cabo estudios preliminares

- Datos del principio activo

Deben recopilarse al menos los siguientes datos:

- nombre de la materia prima o del producto farmacéutico
- proveedor
- lote
- cuando el material de partida es un medicamento comercializado, se debe conocer su composición exacta y su pH.
- la naturaleza del principio activo: es importante saber si el producto es usado en su forma base o sal
- Todos los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo con el principio activo, y a ser posible los excipientes, procedente del mismo lote.
- Acondicionamiento: se deben tener en cuenta
 - Tipo de acondicionamiento: vial, jeringa, infusor, ampolla...
 - Capacidad en ml
 - Material de que está fabricado; vidrio, polietileno, polipropileno, policarbonato, ...
 - Material de los cierres.

ELECCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN

La concentración del principio activo dependerá de su uso clínico. Cuando una preparación sólo es eficaz a una concentración concreta, el estudio de estabilidad debe hacerse a esa concentración.

En el resto de los casos, en los que el principio activo es eficaz dentro de un rango de concentraciones, se deben realizar los estudios de estabilidad en al menos dos concentraciones, una baja y otra alta. Se debe identificar cual es el rango terapéutico para establecer estas concentraciones. Cuando la diferencia entre estas dos concentraciones es muy elevada, más de 10 veces, se puede considerar la realización de un tercer estudio de estabilidad a una concentración intermedia.

NÚMERO DE MUESTRAS

Los estudios de estabilidad deben realizarse preferiblemente sobre el mismo lote de principio activo, para evitar que exista variabilidad derivada del proceso de fabricación. Los lotes a ensayar deben incluir al menos 3 unidades, para conseguir un mínimo de tres medidas independientes.

Las preparaciones deben realizarse del modo más parecido a como se realizarán en la práctica clínica, con los mismos volúmenes y envases.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

- Temperatura
 - Temperatura ambiente: para principios activos que no se degradan con el calor, el estudio debe realizarse a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, ya que es la temperatura normal de almacenamiento que recomiendan las normas internacionales (ICH). Si no se realiza en una estancia con temperatura controlada, se debe realizar a temperatura ambiente y registrar las temperaturas periódicamente durante el estudio
 - Refrigeración: si los datos de la literatura recomiendan refrigeración, o indican que el principio activo es termosensible, o si los análisis demuestran que a 25°C la molécula se degrada rápidamente, se debe considerar realizar el

estudio a $5^{\circ}\text{C}+/-3^{\circ}\text{C}$. Si no se realiza en una estancia con temperatura controlada, se debe realizar en un frigorífico y registrar las temperaturas periódicamente durante el estudio

- Congelación-descongelación: en caso de medicamentos que la literatura recomienda conservar en congelación
- Infusores portátiles: puesto que los infusores estarán en contacto con la piel del paciente, se recomienda llevar a cabo el estudio de estabilidad a una temperatura entre 33 y 37°C .
- Luz: en ausencia de información que indique fotosensibilidad del principio activo se recomienda realizar los estudios en condiciones de luz ambiental natural. Si alguno de los componentes es fotosensible, se debe proteger la preparación de la luz mediante embalaje y condiciones de almacenamiento adecuadas

DURACIÓN DEL ESTUDIO

Se recomiendan los estudios a tiempo real, limitando el tiempo de almacenamiento a un año para mantener los límites aceptables para la práctica habitual de los hospitales.

Los estudios de degradación forzada ayudan a identificar el mecanismo de degradación.

PUNTOS DE TIEMPO DE MUESTREO

Se debe obtener una muestra a T_0 que sirve como referencia. Se toma inmediatamente tras la preparación.

A continuación los puntos de tiempo de muestreo deben planificarse en función de la duración máxima prevista. Se recomienda un mínimo de 5 puntos entre el T_0 y la duración máxima. Estas frecuencias pueden ajustarse para adaptarse a los horarios lógicos de trabajo en el laboratorio.

VOLUMEN DE MUESTRA

El volumen que se toma para el análisis dependerá del volumen de la preparación, el uso al que va destinado (dosis única o multidosis) y la cantidad requerida para el análisis.

ANÁLISIS A REALIZAR

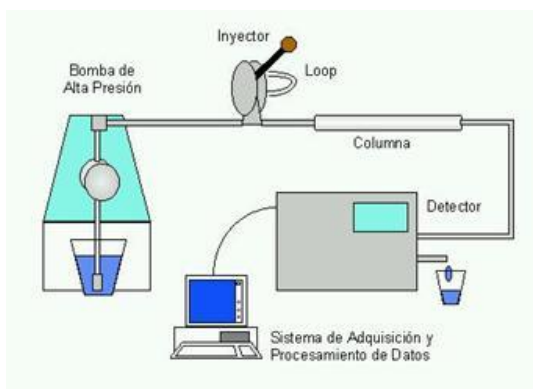
Se debe medir la cantidad de ingrediente activo así como monitorizar la aparición de productos de degradación. Además se pueden realizar otros análisis dependiendo de la forma farmacéutica.

3. MÉTODOS DE ANÁLISIS DEL PRINCIPIO ACTIVO Y DE LOS PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN

A la hora de elegir la técnica de análisis, se debe dar prioridad a los métodos separativos que permiten diferenciar los diferentes componentes de una mezcla, así como el principio activo de sus productos de degradación.

Los métodos más recomendados son la cromatografía líquida y la electroforesis capilar, siendo el más habitual la cromatografía líquida en fase reversa.

CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA



La cromatografía agrupa un conjunto importante y diverso de métodos que facilitan la separación, identificación y determinación de componentes

estrechamente relacionados en mezclas complejas. Muchas de dichas separaciones son imposibles por otros medios. En todas las separaciones cromatográficas la muestra se disuelve con una fase

móvil –que puede ser un gas, un líquido o un fluido supercrítico– la cual se hace pasar a través de una fase estacionaria inmisible fija en una columna o en una superficie sólida. Las dos fases se eligen de tal forma que los componentes de la muestra se distribuyen en grados distintos entre la fase móvil y la fase estacionaria. Aquellos componentes que son fuertemente retenidos por la fase estacionaria se mueven con mucha lentitud con el flujo de la fase móvil. En cambio, los componentes unidos débilmente a la fase estacionaria se mueven con rapidez. Como consecuencia de las distintas velocidades de migración, los componentes de la muestra se separan en bandas o zonas distintas que se pueden analizar en forma cualitativa y cuantitativa.

Los métodos cromatográficos se pueden clasificar de dos maneras. La primera de ellas se basa en los medios físicos mediante los cuales las fases estacionaria y móvil se ponen en contacto. En la *cromatografía en columna*, un tubo estrecho contiene la fase estacionaria a través de la cual la fase móvil se fuerza a pasar por presión. En la *cromatografía en plano*, la fase estacionaria se fija sobre una placa plana o en los intersticios de un papel. En este caso la fase móvil se desplaza a través de la fase estacionaria por capilaridad o por gravedad. En este proyecto de investigación el método utilizado es en columna, y es por ello que a continuación nos centraremos en él.

Otra posible clasificación de los métodos cromatográficos es en base a los tipos de fases móviles y estacionarias, y en la clase de equilibrios involucrados en la transferencia de los solutos entre las fases. En la tabla 2 se describen las tres categorías generales de cromatografía: *cromatografía de gases* (CG), *cromatografía de líquidos* (CL) y *cromatografía de fluidos supercríticos* (CFS). Como su nombre indica, las fases móviles en las tres técnicas son gases, líquidos y fluidos supercríticos, respectivamente.

CLASIFICACIÓN GENERAL	MÉTODO ESPECÍFICO	FASE ESTACIONARIA	TIPO DE EQUILIBRIO
1. Cromatografía de gases (CG)	a) Cromatografía gas-líquido	Líquido adsorbido o unido a una superficie sólida	Distribución entre un gas y un líquido
	b) Gas-sólido	Sólido	Adsorción
2. Cromatografía de líquidos (CL)	a) Líquido-líquido, o reparto	Líquido adsorbido o unido a una superficie sólida	Distribución entre líquidos inmiscibles
	b) Líquido-sólido, o adsorción	Sólido	Adsorción
	c) Intercambio de iones	Resina de intercambio iónico	Intercambio iónico
	d) Exclusión por tamaño	Líquido en los intersticios de un sólido polimérico	Distribución-exclusión
	e) Afinidad	Grupo de líquidos específicos unido a una superficie sólida	Distribución entre el líquido de la superficie y el líquido móvil
3. Cromatografía de fluidos supercríticos (CFS)		Especies orgánicas enlazadas a una superficie sólida	Distribución entre el fluido supercrítico y la superficie enlazada

Tabla 2. Clasificación de los métodos cromatográficos en columna.

Dentro de la CL, el mecanismo de retención en los dos primeros casos es similar, variando únicamente el tipo de interacciones que se producen y cuál de ellas es la predominante. Por esta razón, en la práctica se realiza otra división de los dos primeros tipos de cromatografía, atendiendo a la polaridad de la fase estacionaria:

- *Cromatografía de fase normal*: la fase estacionaria presenta puntos activos de alta polaridad y las interacciones que se producen con el soluto son específicas del grupo activo. La fase estacionaria puede ser un sólido adsorbente (sílice o alúmina), o bien, un soporte al que se unen químicamente moléculas orgánicas que presentan grupos funcionales de alta polaridad (ciano, amino, etc).
- *Cromatografía de fase reversa (inversa)*: la fase estacionaria tiene una naturaleza apolar (cadenas hidrocarbonadas, grupos fenilo) y las interacciones que se producen son inespecíficas (efecto solvóforo).

Todos los estudios de estabilidad incluyen una evaluación del ingrediente activo y un estudio de sus productos de degradación. Existen varias técnicas que se pueden usar para llevar a cabo la evaluación de un ingrediente activo dado y/o sus productos de degradación.

En la elección de las técnicas de análisis, la preferencia debe venir dada por los métodos de separación que tienen en cuenta la diferenciación de los distintos ingredientes constituyentes de una mezcla (para estudios de estabilidad: separación de el/los ingrediente(s) activo(s) de los productos de degradación y excipientes contenidos en el preparado farmacéutico) antes del ensayo usando métodos instrumentales apropiados.

Los métodos más recomendados son la *cromatografía líquida* y la *electroforesis capilar*. La mayoría de los métodos para estudiar la estabilidad hoy en día usan cromatografía líquida de alta resolución de fase reversa.

Instrumentación



Figura 11. Esquema de un equipo de HPLC.

La CL es una técnica cromatográfica que implica la inyección de un pequeño volumen de muestra líquida en el seno de la fase móvil, donde es soluble, y es transportada a través de una columna rellena de partículas pequeñas, de 3 a 10 μm de diámetro (*fase estacionaria*), donde los componentes individuales de la muestra atraviesan la columna disueltos en un líquido (*fase móvil*) que pasa por la columna a alta presión impulsado por una bomba. Estos componentes se separan unos de otros en la columna debido a interacciones químicas y/o físicas entre sus moléculas y las partículas de relleno.

Los componentes separados son detectados a la salida de la columna por un detector que mide su cantidad. La presencia del soluto es convertida en una señal eléctrica y ésta puede ser tratada por un procesador de datos. Se representa la señal obtenida frente al tiempo o al volumen de elución, y al gráfico obtenido se le conoce como *cromatograma*. Los solutos se representan gráficamente como una serie de picos que pueden identificarse por su anchura, altura o área. Para la cuantificación de compuestos se utiliza la señal del detector haciendo que sea proporcional a la cantidad o a la concentración inyectada de analito. Es preciso

confeccionar previamente una curva de calibración para establecer el factor de respuesta como la pendiente de la medida del detector frente a las concentraciones de los patrones. Para ello se realiza la inyección de una serie de soluciones del compuesto con concentraciones conocidas para su detección. Los cromatogramas obtenidos muestran una serie de picos cuyas áreas se correlacionan con la concentración del compuesto inyectado.

❖ Columna

Es el dispositivo de acero inoxidable en donde tiene lugar la separación de los analitos, las más utilizadas son las de relleno, que contienen partículas de la fase estacionaria. Las características que influirán en el éxito de la separación son: diámetro interno, conexiones, relleno, longitud, tamaño de partículas de relleno.



Figura 12. Columna estándar.

❖ Detector

El detector, como su propio nombre indica, detecta las moléculas individuales que eluyen de la columna. El detector sirve para medir la cantidad de estas moléculas de tal forma que se puedan analizar cuantitativamente los componentes de la muestra. El detector manda la señal a un ordenador que registra un cromatograma.

Cualquiera que sea el principio de operación, un detector ideal debe ser altamente sensible, de respuesta rápida y debe asegurar un bajo nivel de ruido.

❖ Ordenador

Frecuentemente llamado sistema de datos, el ordenador no sólo controla todos los módulos del cromatógrafo para HPLC, sino que toma la señal del detector y la usa para determinar el tiempo de elución (tiempo de retención) de los componentes de la muestra (análisis cualitativo) y la cantidad de muestra (análisis cuantitativo).

4. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO. CONCEPTOS BÁSICOS

Un método analítico desarrollado para el objetivo de un estudio de estabilidad de una preparación debe:

- Identificar y cuantificar el principio activo para monitorizar su evolución a lo largo del tiempo
- Monitorizar la aparición de productos de degradación a lo largo del tiempo, mediante análisis semicuantitativos

Para dar respuesta a estos objetivos, el método debe cumplir ciertos criterios de validación.

Para el análisis del principio activo en la preparación.

- El método debe ser específico y permitir distinguir fácilmente el principio activo de otros componentes de la preparación, incluidos los posibles productos de degradación. El método analítico debe proporcionar una indicación de la estabilidad.
- Para cuantificar la molécula de interés en la preparación, se debe definir un intervalo apropiado en el que el método proporcione linealidad (u otra función de calibración), precisión y fiabilidad. Para hacer cualquier cuantificación, el rango de calibración será necesario.

Para la identificación de productos de degradación.

El método debe permitir la observación de los productos de degradación y a ser posible poder realizar un análisis semicuantitativo.

DEL DISEÑO A LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

La implementación de un método de análisis puede requerir una fase de diseño en la que se exploran diferentes condiciones como:

- Especificidad
- Condiciones del disolvente y dilución
- Intervalo de dosificación
- Estándares
- Preparación de las muestras

En primer lugar debe revisarse la literatura científica y hacer una lectura crítica de la misma. Si existe algún método apropiado publicado, puede ser la base del diseño de nuestro estudio.

Si no encontramos métodos adecuados en la literatura, puede ser útil revisar las monografías de los principios activos en la Farmacopea (Española, Europea, Americana u otra). En cualquier caso es importante tener en cuenta que la Farmacopea no indica si los métodos indicados en la monografía son útiles para indicar la estabilidad.

Los estudios de degradación forzada nos facilitarán la selección del método más útil.

Diseño de un método de determinación de estabilidad

Un método de determinación de estabilidad es un procedimiento analítico capaz de distinguir el fármaco a analizar de sus productos de degradación formados durante el estudio de estabilidad en unas condiciones de almacenamiento establecidas. El método debe ser suficientemente sensible para detectar los productos de degradación en cantidades pequeñas y

suficientemente específico para distinguir productos con estructuras potencialmente similares.

Degradación forzada

La capacidad de indicar la estabilidad se puede evaluar mediante la degradación forzada, que además puede permitir identificar los mecanismos de degradación. La naturaleza del mecanismo de degradación dependerá del medicamento y de su forma farmacéutica.

Los estudios de degradación forzada habitualmente se realizan con:

- Variaciones significativas del pH
- Cambios importantes en la temperatura
- Reacciones de oxidación
- Reacciones de fotólisis

En la práctica, la degradación dependerá del producto y no existe un método estándar. El objetivo es no destruir la molécula entera, sino destruir aproximadamente el 20% de la molécula y realzar los productos de degradación mediante su tiempo de retención relativo. Estos productos de degradación no deben tener el mismo tiempo de retención que el principio activo intacto.

Ejemplo:

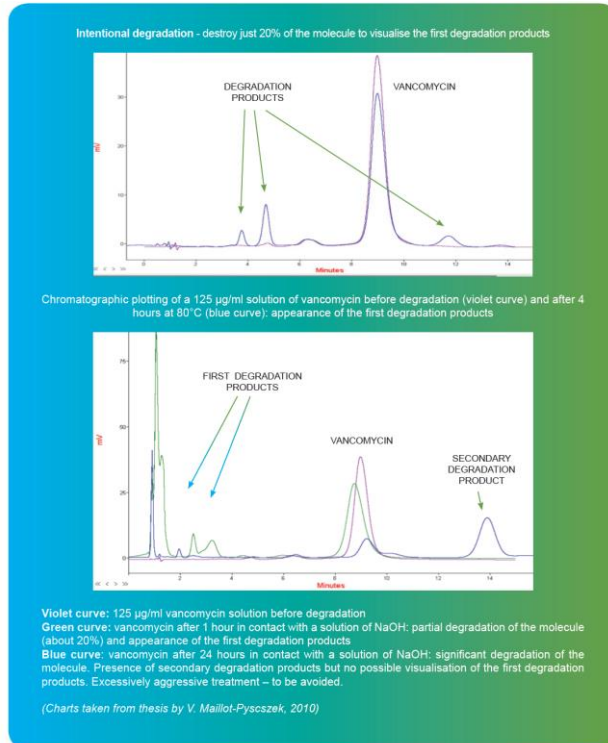


Figura 13. Cromatograma tras degradación forzada.

Calibración

Todos los métodos indirectos requieren la implementación de calibración para obtener una referencia.

5. OTROS ANÁLISIS PARA FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS:

- Limpidez y grado de opalescencia:

La contaminación por partículas de inyectables y preparaciones parenterales consiste en la presencia de cuerpos extraños, partículas móviles no disueltas, diferentes de burbujas de gas, presentes de forma no intencionada en las disoluciones.

El ensayo está destinado a proporcionar un procedimiento sencillo que asegure de forma visual la calidad de las preparaciones parenterales con respecto a las partículas visibles.

- Determinación del pH
- Cambios de coloración

6. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

La estabilidad de un preparado farmacéutico es su capacidad para mantener sus propiedades dentro de unos límites especificados hasta su fecha de caducidad. Los aspectos químicos, físicos, microbiológicos y biofarmacéuticos de la preparación deben ser tenidos en cuenta.

Es fundamental el establecimiento de los límites. Por ejemplo, en relación a la concentración del principio activo y su cambio a lo largo del tiempo, la mayoría de las publicaciones establecen un límite del 90% como valor inicial. Este límite presenta cierta controversia, y en el caso de medicamentos de estrecho margen terapéutico puede aumentarse hasta un 95%. Otros parámetros no tienen límites preestablecidos: productos de degradación, pH, turbidez,...

7. ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS

Deben ser tenidos en cuenta en preparados estériles que requieren almacenamiento. Van a depender de las condiciones de preparación en la práctica clínica y variarán en cada centro según las técnicas de preparación y las instalaciones donde se lleven a cabo, por lo que no son objeto de este trabajo.

I.7. LA COMPATIBILIDAD DE LAS MEZCLAS DE INTERÉS EN CP EN ESTUDIOS PUBLICADOS

Existen algunos estudios que analizan la compatibilidad de mezclas de fármacos (en orden cronológico):

- Negro et al. analizaron mezclas de morfina, midazolam, haloperidol, butilescolamina y dexametasona, se trata de análisis físicos sin determinación de las concentraciones de fármacos o aparición de productos de degradación²¹. Más tarde evaluaron la mezcla ternaria de tramadol, haloperidol y butilescolamina mediante HPLC y concluyeron que era químicamente estable a 25°C durante 15 días. En esta investigación también se incluye un pequeño estudio de aplicabilidad clínica de dicha mezcla³¹.
- Vermeire et al. demostraron la compatibilidad química (mediante HPLC) de las mezclas de morfina con alizaprida, atropina, dexametasona, butilescolamina, metoclopramida, octreotido y *hyoscine hidrobromide* (no disponible en España), así como la incompatibilidad de la mezcla de morfina y ranitidina, medidos durante 7 días a 22 y 32°C³². Sin embargo, en otro trabajo de los mismos autores se indica que la mezcla morfina + dexametasona es incompatible³³.
- Barcia et al demostraron que la mezcla de butilescolamina (concentración máxima 10mg/ml) y haloperidol (concentración máxima 0,625 mg/ml) es químicamente estable en jeringa de polipropileno conservada a 25°C durante 15 días³⁴. Así mismo investigaron la compatibilidad de butilescolamina y morfina demostrando la estabilidad física y química de la mezcla a 4 y 25°C durante al menos 15 días³⁵.
- Perez-Juan et al realizaron un estudio sobre la estabilidad física de furosemida con otros 12 fármacos, de los cuales resultaron compatibles las mezclas con bicarbonato, heparina, insulina,

morfina, nitroglicerina, nimodipino y tiopental e incompatible con amiodarona, cisatracurio, haloperidol, midazolam y urapidil³⁶.

- Lin et al analizaron la estabilidad química con HPLC de la mezcla ketorolaco-tramadol y concluyen que es estable durante 7 días a temperatura ambiente y expuesto a la luz ambiental³⁷.
- Cabrera et al demostraron que una mezcla de tramadol, ketorolaco, metoclopramida y ranitidina es químicamente estable durante 48 horas mediante determinación de las concentraciones de fármacos por HPLC³⁸.
- Destro et al llevaron a cabo un estudio sobre mezclas binarias y ternarias de morfina y metadona, únicamente aportan datos de estabilidad química entre morfina y ketorolaco, el resto son observaciones de estabilidad física³⁹.
- Al-Tannak et al evaluaron la compatibilidad química mediante HPLC de la mezcla de morfina y levomepromazina, comprobando que tiene una estabilidad corta en el tiempo y muy afectada por la temperatura de almacenamiento⁴⁰.
- Fernandez-Campos et al analizaron mezclas de morfina, midazolam, levomepromazina y butilescopolamina en infusores mediante HPLC. Concluyen que las mezclas con levomepromazina son incompatibles y que la morfina a concentración elevada puede precipitar cuando se conserva a 4°C⁴¹.

Aún quedan múltiples combinaciones posibles de fármacos para los cuales no se dispone de evidencia o esta posee escasa validez (estudios de estabilidad sólo física o en condiciones alejadas de la práctica asistencial). Nuestro objetivo es avanzar en la generación de evidencias en esta área, proponiendo y aportando nuevas evidencias a las posibilidades de aplicación terapéutica actualmente existentes, aumentando nuestro conocimiento y compartiéndolo con la comunidad científica, quedando todo ello enmarcado dentro de los objetivos del Plan Andaluz de Cuidados Paliativos. Todo ello va a permitir trabajar con mayor conocimiento en el control de síntomas en pacientes de CP lo que en último término redundará en una mejora de la calidad de vida de las personas, el cual es el fin último de esta investigación.

Este proyecto ha sido financiado por la Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales en su convocatoria de 2013 (Figura 14).

DÑA. SANDRA LEAL GONZÁLEZ, CON D.N.I. 52.968.997-C, EN CALIDAD DE DIRECTORA GERENTE DE LA FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PARA LA GESTIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN SALUD DE SEVILLA (FISEVI),

CERTIFICA

Que, Dña. María Espinosa Bosh, con NIF 44590546D, es **Investigadora Principal** del proyecto que a continuación se indica:

- "Compatibilidad y Estabilidad Físico-Química de Mezclas de Medicamentos en Infusores para Vía Subcutánea Susceptibles de Ser Utilizadas en Pacientes de Cuidados Paliativos en Andalucía (Proyecto Cemepal-Andalucía)" Expediente: PI-0013-2013
- Duración: 31/12/2013 -31/12/2015
- Importe Concedido: 14.720€
- Entidad financiadora: Consejería de Igualdad Salud y Políticas Sociales
- **Colaboradores del proyecto'**

Santos Ramos, Bernardo
Sierra Sanchez, Jesus Francisco
Fernández López, M^a Auxiliadora
Mora Rodríguez, Beatriz
Luna Higuera, Ana
Aguilera González, María Del Carmen
Sanz Amores, Reyes
Perez Blanco, Jose Luis
Bosch Ojeda, Catalina
Sanchez Rojas, Maria Fuensanta
Chamorro De Vega, Esther

Y para que conste y surta los efectos oportunos donde proceda expido la presente certificación en Sevilla, a 24 de julio de 2014



Fdo.: Dña. Sandra leal González
Directora Gerente

www.fisevi.com
Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla
Edif. de Laboratorios 6ª planta. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Avda. Manuel Siurot, s/n. Tfno. 955 0132 84 Fax: 955 013292 - SEVILLA.

Figura 14. Certificado del proyecto de investigación.

II. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

II.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La utilización de la vía subcutánea en CP es una alternativa muy interesante cuando la vía oral no está disponible. El empleo de infusores para la perfusión continua permite el control de síntomas de una manera sencilla y fácilmente controlable desde el domicilio por parte de la familia del paciente. En muchos casos es necesaria la administración de más de un fármaco, por lo que mezclarlos en un mismo infusor sería la mejor alternativa. Sin embargo hay pocos datos publicados sobre la estabilidad de las mezclas, y menos aún si nos centramos en datos de estabilidad físico-química de mezclas en sistemas de tipo infusor y conservadas en condiciones de temperatura y luminosidad similares a las de la práctica asistencial.

II.2. OBJETIVOS

- Identificar las mezclas de fármacos utilizadas y susceptibles de ser utilizadas en pacientes de CP de Andalucía.
- Analizar la evidencia disponible sobre la estabilidad de las mezclas identificadas.
- Analizar la estabilidad química y física de las mezclas binarias identificadas y de las que no existan suficientes datos en la literatura científica.
- Unificar toda la información obtenida para su fácil interpretación por los profesionales de CP

II.3. METODOLOGÍA

Primera fase. Identificación de las mezclas de fármacos utilizadas y susceptibles de ser utilizadas en pacientes de CP de Andalucía.

Se realizó una encuesta a facultativos que trabajan fundamentalmente en equipos de soporte y unidades de CP. Para ello se contactó con las unidades destinatarias para explicar el motivo del presente estudio y solicitar una dirección de correo electrónico. El contacto con las unidades se realizó, previa solicitud de los permisos correspondientes, a través de los registros de personas, teléfonos y direcciones identificadas en el Catálogo de Recursos Avanzados de CP de Andalucía. No se realizó muestreo, sino que se envió a todas las unidades de CP.

A continuación se envió por correo electrónico una carta de presentación con un resumen del presente proyecto y la encuesta. Se estableció un plazo de 30 días hábiles para contestar. Pasada dicha fecha se volvió a enviar la encuesta y se añadió un nuevo plazo de 30 días. En caso de que la respuesta llegara más adelante, no se tendría en cuenta en los resultados del estudio. Se espera una respuesta superior al 40%.

La encuesta tiene tres partes: en la primera se solicita información sobre mezclas ya identificada por el equipo investigador como de relevancia en CP (listado de mezclas binarias propuesto en el Manual de Uso de la Vía Subcutánea en Cuidados Paliativos⁴², Figura 15).

Mezclas de 2 fármacos compatibles (los más utilizados)

Morfina + midazolam Morfina + hioscina Morfina+ escopolamina Morfina + metoclopramida Morfina + haloperidol Morfina + dexametasona Morfina + ketamina Morfina+ ondansetron Morfina + octeótride Morfina+ levomepromazina	Midazolam + escopolamina Midazolam + metoclopramida Midazolam + haloperidol Midazolam + ketamina Midazolam + ondansetron Midazolam+ levomepromazina Midazolam + hioscina
Metoclopramida + hioscina Metoclopramida + escopolamina Midazolam +hioscina	Haloperidol + tramadol Haloperidol + ketamina Haloperidol + hioscina Haloperidol + octeotride Haloperidol +ondansetron

Figura 15. Mezclas de dos fármacos compatibles (los más utilizados) según el Manual de Uso de la Vía SC en CP⁴².

En la segunda se pide una propuesta de nuevas mezclas.

Para ambas se solicitan los siguientes datos:

Es utilizada en su unidad (SI/NO)

Consumo mensual aproximado (Frecuente/Poco frecuente)

Prioridad*

*La priorización consiste en asignar la necesidad de conocimiento sobre su estabilidad a un máximo de 4 mezclas “alta” y un máximo de 10 mezclas “media”. El resto se consideran necesidad “baja”.

La tercera parte consiste en describir las dosis de los medicamentos de uso habitual, la concentración a la que se preparan y los tipos de infusor más frecuentes.

Las encuestas recibidas se procesaron para obtener un listado general priorizado de mezclas de medicamentos según los siguientes criterios: número de unidades de paliativos en las que se utiliza, número de unidades mensuales consumidas en toda Andalucía y prioridad subjetiva asignada en cada unidad a la necesidad de conocimiento sobre su estabilidad. También se describen las dosis y tipos de infusores que se utiliza con mayor frecuencia en nuestra Comunidad Autónoma.

Segunda fase. Analizar la evidencia disponible sobre la estabilidad de las mezclas identificadas: Revisión bibliográfica.

Con los resultados de la encuesta se elabora una tabla con las mezclas de fármacos utilizados o sobre los que se solicite información y los siguientes datos a completar:

1. Diluyentes compatibles.
2. Rango de concentraciones estables.
3. Temperatura de conservación.
5. Fotosensibilidad.
6. Tipo de envase: vidrio, PVC, infusor,...
7. Tiempo de estabilidad dependiendo de las variables anteriores.
8. Otros datos de interés.

Se realiza una consulta sobre estabilidad de estos fármacos y mezclas de fármacos en fuentes terciarias (Ficha técnica, libro Trissel's Stability of Compounded Formulation, Micromedex, stabilis.org, pallcare.info y palliativedrugs.com). Dicha consulta se completa con una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos biomédicas: EMBASE y PubMed. (Estrategia de búsqueda ("Drug stability" [MeSH] OR "Drug Incompatibility" [MeSH]) AND XXX AND XXX) donde XXX corresponde a cada uno de los principios activos de la mezcla de interés.

Los artículos localizados se revisan por pares y se seleccionan aquellos que cumplen los criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Artículos en lengua española o inglesa.
- Artículos sobre compatibilidad física y/o química de mezclas de fármacos.

Criterios de exclusión:

- Imposibilidad de localización de texto completo.
- Artículos sobre fármacos de los que no se haya solicitado información.
- Artículos sobre fármacos de los que ya se disponga de información fiable.

Con la información encontrada se completan los ítems de la lista antes mencionada dando preferencia a datos de estabilidad en las condiciones más próximas a la práctica clínica.

Tercera fase. Analizar la estabilidad química y física de las mezclas identificadas y de las que no existan suficientes datos en la literatura científica (hasta un máximo de 5)

- Física: determinación cualitativa mediante inspección visual de la aparición de signos de incompatibilidad de la mezcla: cambio de color/precipitación o aparición de turbidez. Se realizarán cada vez que se tome una alícuota de la muestra para su análisis químico.

- Química: mediante cromatografía líquida de alta resolución

El procedimiento experimental para el estudio de la estabilidad y compatibilidad de las mezclas objeto de estudio utiliza la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC). Estos estudios se llevan a cabo en el Laboratorio de Química Analítica de la Facultad de Ciencias de la

Universidad de Málaga, que en la actualidad dispone de dos cromatógrafos de líquidos y diversos espectrofotómetros UV-visible.

MUESTRAS:

RECOGIDA DE DATOS

Estudio de estabilidad física:

Los días 0, 1, 2, 3, 4, 7, 10, 13, 16, 20, 24, 28 se toma muestra para la inspección visual de posibles cambios en el color de la solución, así como la aparición de materia particulada.

Estudio de estabilidad química de la mezcla:

Se estudia la estabilidad de las diferentes mezclas a días 0, 1, 2, 3, 4, 7, 10, 13, 16, 20, 24, 28 se toma una alícuota de las muestras para estudiar también la estabilidad en días sucesivos. Todos estos análisis se realizan comparando frente a una curva de calibrado.

ANÁLISIS DE DATOS

Se realiza un análisis estadístico de los resultados obtenidos empleando el programa STATGRAPHIC, que comprende un análisis estadístico descriptivo de todos los datos obtenidos y un análisis de regresión por mínimos cuadrados para la construcción de las correspondientes curvas de calibrado a partir de las cuales se obtienen las concentraciones de las muestras en los diferentes días de estudio.

Se establece como límite para determinar la estabilidad química la presencia de $\geq 90\%$ de las concentraciones iniciales de los fármacos, así como la aparición de señales correspondientes a productos de degradación en los cromatogramas obtenidos, que supongan $> 5\%$ de la concentración total del fármaco estudiado.

Todos los análisis se realizan en distintas condiciones de almacenamiento:

- A temperatura ambiente

- A temperatura próxima a la corporal (37°C)
- Protegido de la luz
- En matraz de vidrio
- En infusor elastomérico
- Distintas combinaciones de las anteriores

Con objeto de obtener mayor fiabilidad en los resultados (datos referentes a reproducibilidad y repetitividad), todos los estudios mencionados anteriormente se realizan por triplicado.

En caso de que fuera necesario se realizarían estudios de degradación acelerada, tanto de los fármacos de forma individualizada como de las mezclas.

ANÁLISIS DE LA DEGRADACIÓN ACELERADA

Este estudio es de gran importancia para identificar con precisión la presencia de los diferentes productos de degradación de un determinado compuesto.

Con este propósito se pretenden realizar cinco estudios diferentes:

- Adición de ácidos
- Adición de bases
- Aumento de la temperatura
- Adición de oxidantes:
 - Peróxido de hidrógeno
 - Hipoclorito sódico

II.4. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

Este estudio cumple con los principios éticos sobre la investigación clínica promulgados por la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Atendiendo a la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano se solicita la autorización al Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía (CCEIBA). El estudio se inicia hasta obtener un dictamen favorable del mismo.

No es necesario consentimiento informado puesto que no se trabaja con pacientes ni información relevante relativa a ellos.

II. 5. CONFLICTO DE INTERESES

Los participantes de este proyecto declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este documento ni influir en su juicio profesional al respecto.

II.6. RESULTADOS

II.6.1. PRIMERA FASE: Identificación de las mezclas de fármacos utilizadas y susceptibles de ser utilizadas en pacientes de CP de Andalucía

Algunos países como Reino Unido o Irlanda han realizado encuestas nacionales para identificar las mezclas de medicamentos usadas frecuentemente en infusión continua subcutánea^{19, 43, 44, 45, 46}. Estos estudios, salvo el último, son antiguos y no reflejan la práctica actual. En el estudio de Dickman et al., que sí es muy reciente, se lleva a cabo una encuesta a farmacéuticos relacionados con CP sobre las mezclas preparadas en sus servicios durante los últimos 12 meses y lo complementan con un estudio Delphy con 15 profesionales sanitarios con el objetivo de identificar las cinco mezclas de medicamentos más utilizadas para el control de los síntomas complejos o refractarios. Concluye que las mezclas más frecuentes contienen tres medicamentos, siendo las 5 mezclas más interesantes a juicio de los autores las recogidas en la Figura 16:

Combination			Mean rank score
Drug 1	Drug 2	Drug 3	
Alfentanil	Hyoscine butylbromide	Octreotide	4.46
Oxycodone	Hyoscine butylbromide	Octreotide	6.00
Oxycodone	Glycopyrronium	Midazolam	6.53
Morphine	Dexamethasone	Ranitidine	8.33
Oxycodone	Ketamine	Levomepromazine	9.13

Figura 16. Mezclas más frecuentes según Dickman et al.⁴⁶

En general, los estudios sobre la identificación de mezclas para infusión continua subcutánea concluyen que apenas hay datos sobre estabilidad y compatibilidad para las mezclas más frecuentemente utilizadas. Esto se debe a que los análisis de laboratorio son costosos y laboriosos y a que el número de combinaciones potenciales es inmenso.

En este trabajo se identifican 35 principios activos que podrían ser administrados por infusión subcutánea continua (ICSC), de los cuales 11 eran opioides. Basado en esto pueden existir hasta 142.450 posibles combinaciones (Figura 17):

The number of combinations of drugs that could be administered via CSCI can be determined using the formula below.

$$\text{Number of combinations} = \frac{n!}{k!(n-k)!}$$

where n = total number of drugs (non-opioids) available for subcutaneous infusion
k = number of drugs per combination

Assuming there are n=24 non-opioid drugs that can be administered in a CSCI, there are potentially:

- 276 two-drug combinations (k=2)
- 2024 three-drug combinations (k=3)
- 10626 four-drug combinations (k=4)

Number of combinations of one opioid and least one non-opioid = 12950

Assuming each non-opioid and each combination could be administered with one of eleven opioids, there are 142,450 possible combinations.

Figura 17. Cálculo del número de posibles combinaciones.

En cualquier caso, algunas de estas combinaciones no tienen sentido, y sólo algunas resultan interesantes en la práctica clínica.

A pesar de la expansión de la práctica de los CP, aun hoy tenemos poca información sobre la estabilidad y compatibilidad de las mezclas susceptibles de ser utilizadas por ICSC. Esta proviene de fuentes bibliográficas que recopilan información en muchos casos basada únicamente en la compatibilidad visual de las mezclas. Algunas mezclas pueden parecer físicamente compatibles al no apreciarse cambios de turbidez o color ni aparición de precipitado, pero el riesgo de incompatibilidad química no puede ser descartado. Además, la mayoría de los estudios están realizados en bolsas de infusión o jeringas, mientras que en nuestro caso el objetivo es acondicionarlas en infusor elastomérico, que ejerce una elevada presión sobre la solución y que podría actuar como acelerador de las reacciones de inestabilización.

Existe por tanto claramente la necesidad de identificar la estabilidad y compatibilidad de las mezclas de medicamentos utilizadas en ICSC en pacientes en CP. Para ello, en primer lugar hemos de identificar cuáles son esas mezclas de medicamentos utilizadas en la práctica clínica más cercana, por ejemplo en nuestra comunidad autónoma.

Con este objetivo se realizó una encuesta a profesionales que trabajaban fundamentalmente en equipos de soporte y unidades de CP andaluces. Para ello se contactó con las unidades destinatarias para explicar el motivo del presente estudio y solicitar una dirección de correo electrónico. El contacto con las unidades se realizó, previa solicitud de los permisos correspondientes, a través de los registros de personas, teléfonos y direcciones identificadas en el Catálogo de Recursos Avanzados de CP de Andalucía. No se realizó muestreo, sino que se envió a todas las unidades identificadas.

A continuación, se envió a dicho correo una carta de presentación con un resumen del presente proyecto y la encuesta.

Se estableció un plazo de 30 días hábiles para contestar. Pasada dicha fecha se volvió a enviar la encuesta y se añadió un nuevo plazo de 30 días. En caso de que la respuesta llegara más adelante, no se tuvo en cuenta en los resultados del estudio.

Estimado/a compañero/a:

Nos ponemos en contacto contigo para invitarte a participar en una encuesta que estamos realizando dentro del Proyecto “Compatibilidad y estabilidad físico-química de mezclas de medicamentos en infusores para vía subcutánea susceptibles de ser utilizadas en pacientes de Cuidados Paliativos (CP) (proyecto CEMEPAL).

El estudio cuenta con la financiación de la Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales de la Junta de Andalucía. Consideramos de gran interés la participación de los servicios de CP y unidades de soporte, ya que permitirá obtener información acerca de cuáles son las mezclas relevantes para proceder a su estudio de estabilidad. Por ello te solicitamos que dediques unos minutos a plasmar tu experiencia y tu opinión en la encuesta adjunta. Hemos calculado que puedes precisar unos 15-20 minutos para completarla.

Breve resumen del proyecto:

Con el objetivo de controlar diferentes síntomas, es posible utilizar mezclas de distintos fármacos dentro de los dispositivos de infusión para la vía SC. Para ello debe tenerse en cuenta la compatibilidad de la mezcla prestando atención a los dispositivos de infusión utilizados y las condiciones de luminosidad y temperatura que deben simular en la medida de lo posible las condiciones de administración en la práctica asistencial. Existen algunos estudios que analizan la compatibilidad de mezclas de fármacos, pero aún quedan múltiples combinaciones posibles de fármacos para los cuales no se dispone de evidencia o ésta posee escasa validez

El objetivo de este proyecto es identificar las mezclas de fármacos utilizadas y susceptibles de ser utilizadas en pacientes de CP, revisar la evidencia disponible sobre la estabilidad de las mismas y analizar la estabilidad química y física de las cuales no existan suficientes datos en la literatura científica

La encuesta tiene carácter anónimo y tus respuestas se tratarán con estricta confidencialidad. El informe final no hará referencia explícita a las respuestas de las personas entrevistadas de forma nominativa. Se realizará una lista de colaboradores que puede ser citada en los agradecimientos del informe final así como de los documentos que del

proyecto resulten. Desde el grupo de investigación haremos que los resultados del estudio lleguen a todos los profesionales que habéis participado mediante la edición de una guía farmacológica de mezcla de fármacos en CP con los resultados del presente trabajo.

Si tienes alguna duda sobre alguno de los aspectos de la encuesta te ruego que te pongas en contacto con María Espinosa Bosch en el número 692632593 o 951291201 (901201) o a través del correo electrónico maria.espinosa.sspa@juntadeandalucia.es

Agradecemos tu colaboración, recibe un cordial saludo.

El grupo de investigación del Proyecto CEMEPAL

María Espinosa Bosch y cols.

Encuesta a los profesionales de Cuidados Paliativos.
 Proyecto de investigación "Compatibilidad y estabilidad físico-química de mezclas de medicamentos en infusores para vía subcutánea susceptibles de ser utilizadas en pacientes de Cuidados Paliativos (proyecto CEMEPAL)"

Datos de contacto:

Apellidos y nombre	
Centro de trabajo	
Teléfono	
Dirección de mail*	

*Esta dirección será utilizada para recibir los resultados del proyecto

A continuación aparece un listado de mezclas binarias de fármacos para que nos indique si las suele usar en tus pacientes y cual es el consumo aproximado, así como una priorización de las mismas (*ver clave al pie de la tabla*). Al final cuentas con unas casillas en blanco para que nos indique si utilizas alguna otra mezcla de dos fármacos no mencionada entre las anteriores.

Mezcla	Es utilizada en tu unidad (SI/NO)	Consumo (Frecuente / poco frec)	Prioritaria* (pon SI en 5 mezclas)	Mezcla	Es utilizada en tu unidad (SI/NO)	Consumo (Frecuente / poco frec)	Prioritaria* (pon SI en 5 mezclas)
Morfina + Midazolam				Midazolam + Furosemida			
Morfina + Escopolamina				Metoclopramida + Butilscopolamina (Buscapina®)			
Morfina + Butilscopolamina (Buscapina®)				Metoclopramida + Escopolamina			
Morfina + Metoclopramida				Haloperidol + Tramadol			
Morfina + Haloperidol				Haloperidol + Ketamina			
Morfina + Dexametasona				Haloperidol + Butilscopolamina (Buscapina®)			
Morfina + Ketamina				Haloperidol + Octreotido			
Morfina + Ondansetron				Haloperidol + Ondansetron			
Morfina + Octreotido				Furosemida + Metoclopramida			
Morfina + Levomepromazina				Furosemida + Ondansetron			
Morfina + Furosemida							
Midazolam + Escopolamina							
Midazolam + Metoclopramida							
Midazolam + Haloperidol							
Midazolam + Ketamina							
Midazolam + Ondansetron							
Midazolam + Levomepromazina							
Midazolam + Butilscopolamina (Buscapina®)							

*Tras la encuesta realizaremos una búsqueda bibliográfica sobre la estabilidad de las mezclas. Las que no dispongan de datos de estabilidad se estudiarán en el laboratorio, hasta un máximo de 5. Para evaluar las más interesantes necesitamos que marques como prioritarias las 5 mezclas que más sean de tu interés

Encuesta a los profesionales de Cuidados Paliativos.
 Proyecto de investigación "Compatibilidad y estabilidad físico-química de mezclas de medicamentos en infusores para vía subcutánea susceptibles de ser utilizadas en pacientes de Cuidados Paliativos (proyecto CEMEPAL)"

En la siguiente tabla te solicitamos que completes los rangos de dosis habituales y la dosis máxima de los medicamentos implicados en las mezclas usadas en tu unidad.

Fármaco	Rango de dosis habitual	Dosis máxima
Morfina		No procede
Midazolam		
Escopolamina		
Butilscopolamina		
Metoclopramida		
Haloperidol		
Dexametasona		
Ketamina		
Ondansetrón		
Octreotide		
Levomepromazina		
Furosemida		
Tramadol		

Y por último te pedimos que nos especifiques el tipo de infusores que usáis para la infusión subcutánea (marca lo que corresponda, puede ser más de uno):

Tipo: elastoméricos mecánicos de presión atmosférica

Otro:

Volumen: 65ml 96ml: 130ml: 275ml

Otro:

Duración: 1 día 2 días: 5 días 7 días

Otro:

Muchas gracias por tu colaboración.

Espacio disponible para escribir tus comentarios si deseas hacer alguno



Unidades de Recursos avanzados de Cuidados Paliativos de Andalucía (URCP)

Se entiende por URCP a todo el conjunto de Unidades de Cuidados Paliativos (UCP) y/o equipos de soporte domiciliario (ESD), hospitalario, mixtos y/o Unidades de Continuidad Asistencial (UCA) y/o Unidades de Hospitalización Domiciliaria etc... que figuran en el Catálogo de Recursos de Cuidados Paliativos de Andalucía 2008, actualizado a fecha de mayo de 2014⁴⁷.

Estas 63 URCP, subdivididas en 16 UCP, 30 ESD y 17 ES mixtos, las componen unos 200 profesionales de cuidados paliativos (facultativos y enfermería).

Por otra parte, las URCP se constituyen en núcleos geográficos principales. En Andalucía son 46 núcleos de naturaleza heterogénea. Un núcleo puede contener una o varias URCP con uno o varios equipos de profesionales a su vez.

Las encuestas se enviaron al total de los 46 núcleos. De ellas 14 utilizan habitualmente los sistemas de ICSC (30,43 %). Además, URCP de otros 12 núcleos (26,09 %) contestaron que no utilizan bombas de infusión subcutánea para la administración de fármacos. Por ello la tasa de respuesta alcanza el 56,5% de los núcleos y representa un *nivel óptimo de participación*.

En total se recibieron 42 encuestas, siendo algunas respondidas de forma individual y otras de forma colectiva, en representación de toda la URCP.

En la tabla 3 se muestra la descripción de los 46 núcleos con URCP, así como el número de encuestas recibidas de cada una de ellas y si utilizan o no la ICSC.

URCP	Nº ENCUESTAS	Usa ICSC (Sí/No/NC)
UCP Complejo Hosp. Torrecárdenas. Almería	2	Sí
ESDCP Complejo Hosp. Torrecárdenas. Almería	1	No
ESCPM AGS Norte de Almería	0	NC
ESCPM Distrito Poniente de Almería	0	NC
UCP de AGS Campo de Gibraltar	1	No
ESDCP Hosp. Universitario Puerta del Mar. Cádiz	1	Sí
ESDCP Hospital General Jerez de la Frontera	1	Sí
ESDCPM Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz	0	NC
UCP Puerta del Mar. Cádiz	1	No
UCP Hospital de Jerez	1	No
ESDCP de AGS Campo de Gibraltar	0	NC
UCP Hospital Reina Sofía (HSJD). Córdoba	1	No
ESDCP. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba	1	No
ESCPM H. Infanta Margarita. Cabra	2	Sí
ESCPM Área Norte de Córdoba. Pozoblanco	2	Sí
ESCPM Hospital de Baza	1	No
UCP Hospital Universitario San Rafael. HSJD. Granada	0	NC
ESCPM Hospital Universitario San Cecilio. Granada	1	No
ESDCP Hosp Universitario Virgen de las Nieves. Granada	1	Sí
ESCPM AGS de Granada. Hospital Santa Ana de Motril	0	NC
UCP H. Virgen de las Nieves. Granada	0	NC
ESDCP Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva	6	Sí
ESCPM Área de Gestión Sanitaria Norte Huelva. Riotinto	2	Sí
UCP H. Juan Ramón Jiménez. Huelva	1	No
ESCPM H. Infanta Elena. Huelva	0	NC
UCP Complejo Ciudad de Jaén	1	No
ESDCP Complejo Ciudad de Jaén	1	Sí
ESCPM Hospital San Juan de la Cruz. Úbeda	0	NC
ESCPM Hospital San Agustín. Linares	0	NC

URCP (cont.)	Nº ENCUESTAS	Usa ICSC (Sí/No/NC)
ESCPM AGS Norte de Málaga. Antequera	1	No
ESCPM AGS Este de Málaga. Axarquía	0	NC
ESDCP H. Costa del Sol. CUDECA.	3	Sí
UCP Hospital Civil. Málaga	0	NC
UCP Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga	0	NC
ESDCP Hospital Costa del Sol	0	NC
ESCPM AGS Serranía de Málaga. Ronda	0	NC
UCP H. Costa del Sol. CUDECA. Málaga	0	NC
UCP H. Carlos Haya. Málaga	0	NC
ESDCP H. Civil. Málaga	0	NC
ESCPM AGS Osuna.	1	Sí
UCP H. San Juan de Dios. Sevilla	1	No
ESDCP Hospital Virgen del Rocío. Sevilla	6	Sí
ESCPM Distrito Sanitario Aljarafe.	1	Sí
ESDCP Hospital Virgen Macarena. Sevilla	13	Sí
UCP H. Virgen Macarena. Sevilla	0	NC
UCP H. Virgen del Rocío. Sevilla	0	NC
ESDCP: Equipo de soporte domiciliario ESDCPM: Equipo de soporte mixto UCP: Unidad de Cuidados Paliativos H: hospital HSJD: Hospital San Juan de Dios		

Tabla 3. Unidades de Recursos avanzados de Cuidados Paliativos de Andalucía.

Por provincia, el porcentaje de respuesta de los núcleos de URCP se recoge en la tabla 4.

PROVINCIA	RESPUESTA
ALMERIA	33,00%
CÁDIZ	50,00%
CÓRDOBA	100,00%
GRANADA	25,00%
HUELVA	67,00%
JAEN	33,00%
MÁLAGA	11,11%
SEVILLA	67,00%

Tabla 4. Porcentaje de respuesta de los núcleos de URCP por provincia.

Se procesaron las encuestas recibidas para obtener un listado general priorizado de mezclas de medicamentos según los siguientes criterios: número de unidades de paliativos en las que se utiliza, número de unidades mensuales consumidas en toda Andalucía y prioridad subjetiva asignada en cada unidad a la necesidad de conocimiento sobre su estabilidad. También se conoce qué tipo de infusores se utiliza con mayor frecuencia en nuestra comunidad autónoma

Resultados de las encuestas

En las encuestas se incluyeron un total de 28 mezclas binarias de fármacos tomando como referencia el Manual de Uso de la Vía Subcutánea en Cuidados Paliativos editado por IAVANTE⁴², cuyas características aparecen en la tabla 5.

Mezcla	Utilización N (%)	Consumo (%)		Prioritario N (%)
		Frecuente N (%)	Poco frecuente N (%)	
Morfina - Midazolam	38 (92,7)	38 (92,7)	-	33 (80,5)
Morfina - escopolamina	29 (70,7)	18 (43,9)	10 (24,4)	13 (31,7)
Morfina - butilescopolamina	39 (95,1)	38 (92,7)	1 (2,4)	26 (63,4)
Morfina - metoclopramida	31 (75,6)	18 (43,9)	17 (41,5)	10 (24,4)
Morfina - haloperidol	35 (85,4)	23 (56,1)	12 (29,3)	15 (36,6)
Morfina - dexametasona	15 (36,6)	11 (26,8)	5 (12,2)	12 (29,3)
Morfina - ketamina	0	-	-	-
Morfina - ondansetrón	16 (39,0)	6 (14,6)	10 (24,4)	2 (4,9)
Morfina - octreotido	14 (34,1)	10 (24,4)	4 (9,8)	7 (17,1)
Morfina - levomepromazina	30 (73,2)	15 (36,6)	16 (39,0)	11 (26,8)
Morfina - furosemida	9 (22,0)	0	10 (24,4)	3 (7,3)
Midazolam - escopolamina	27 (65,9)	18 (43,9)	6 (14,6)	13 (31,7)
Midazolam - metoclopramida	25 (61,0)	14 (34,1)	12 (29,3)	7 (17,1)
Midazolam - haloperidol	33 (80,5)	15 (36,6)	16 (39,0)	7 (17,1)
Midazolam - ketamina	0	-	-	-
Midazolam - ondansetron	14 (34,1)	5 (12,2)	10 (24,4)	1 (2,4)
Midazolam - levomepromazina	24 (58,5)	9 (22,0)	15 (36,6)	6 (14,6)
Midazolam - butilescopolamina	39 (95,1)	33 (80,5)	6 (14,6)	18 (43,9)
Midazolam -	7 (17,1)	0	8 (19,5)	1 (2,4)

furosemida					
Metoclopramida butilescopolamina	-	25 (61,0)	13 (31,7)	12 (29,3)	2 (4,9)
Metoclopramida escopolamina	-	9 (22,0)	3 (7,3)	7 (17,1)	2 (4,9)
Haloperidol tramadol	-	5 (12,2)	2 (4,9)	3 (7,3)	0
Haloperidol ketamina	-	0	-	-	-
Haloperidol butilescopolamina	-	31 (75,6)	13 (31,7)	18 (43,9)	6 (14,6)
Haloperidol octreotido	-	15 (36,6)	3 (7,3)	12 (29,3)	4 (9,8)
Haloperidol ondansetron	-	14 (34,1)	5 (12,2)	10 (24,4)	4 (9,8)
Furosemida metoclopramida	-	5 (12,2)	2 (4,9)	4 (9,8)	1 (2,4)
Furosemida ondansetron	-	5 (12,2)	1 (2,4)	6 (14,6)	1 (2,4)

Tabla 5. Resultado de la encuesta sobre la utilización de las mezcla.

En base a estos datos, se obtiene un listado general priorizado de mezclas de medicamentos según los siguientes criterios: número de unidades de paliativos en las que se utiliza, consumo frecuente por un mayor número de unidades y prioridad subjetiva asignada en cada unidad. Tres de las mezclas por las que se preguntó no son útiles para ninguno de los encuestados, por lo que no se tendrán en cuenta en lo sucesivo (Tabla 6).

Mezcla	Orden de prioridad
Morfina – midazolam	1
Morfina – butilescopolamina	2
Midazolam – butilescopolamina	3
Morfina - haloperidol	4
Morfina – escopolamina	5
Midazolam – escopolamina	6
Morfina – levomepromazina	7
Morfina – dexametasona	8
Morfina – metoclopramida	9
Midazolam – haloperidol	10
Midazolam – metoclopramida	11
Morfina – octreotido	12
Haloperidol – butilescopolamina	13
Midazolam – levomepromazina	14
Haloperidol – ondansetron	15
Haloperidol – octreotido	16
Morfina – furosemida	17
Metoclopramida – butilescopolamina	18
Morfina – ondansetrón	19
Metoclopramida – escopolamina	20
Midazolam – ondansetron	21
Furosemida – metoclopramida	22
Furosemida – ondansetron	23
Midazolam – furosemida	24
Haloperidol – tramadol	25

Tabla 6. Listado priorizado de mezclas derivado de la encuesta.

Además, los profesionales de CP añadieron otras mezclas propuestas, citadas a continuación (Tabla 7).

MEZCLAS BINARIAS	
Furosemida + butilescopolamina	Granisetron + haloperidol
Dexametasona + octreotido	Granisetron + haloperidol
Tramadol + butilescopolamina	Metoclopramida + octreotido
Tramadol + midazolam	Diclofenaco + ceftriaxona
Metoclopramida + octreotido	Fenobarbital + levetiracetam
Granisetron + metoclopramida	
OTRAS MEZCLAS	
Metamizol y otras mezclas complejas	Morfina + midazolam + escopolamina + haloperidol
Midazolam+morfina+butilescopolamina	Morfina + haloperidol + butilescopolamina + midazolam
Levomepromazina + morfina + butilescopolamina	Ceftriaxona + piridostigmina
Midazolam + morfina + haloperidol+ butilescopolamina	

Tabla 7. Otras mezclas propuestas por los encuestados.

En la tabla 8 se muestran los resultados correspondientes a la **mediana** de los rangos de dosis habituales y de las dosis máximas de los medicamentos implicados en las mezclas binarias usadas en las URCP así como el mínimo y máximo entre paréntesis.

FÁRMACO	RANGO DE DOSIS HABITUAL (mg)		DOSIS MÁXIMA (mg)
	Mediana (min - max)		Mediana (min - max)
	Rango inferior	Rango superior	
Morfina	20 (5-60)	70 (10-1600)	No procede
Midazolam	17,5 (5-60)	47,5 (10-200)	120 (15-250)
Escopolamina	1,75 (0,5-2,5)	2 (1,5-6)	2,5 (1,5-6)
Butilescopolamina	60 (10-160)	80 (20-240)	120 (60-240)
Metoclopramida	30 (10-40)	40 (10-90)	60 (10-90)
Haloperidol	2,5 (1,5-20)	5 (2,5-40)	15 (2,5-100)
Dexametasona	4 (2-12)	16 (8-40)	24 (16-80)
Ondansetrón	12 (4-32)	24 (8-32)	24 (12-32)
Octreótido	0,3 (0,1-0,4)	0,3 (0,1-0,9)	0,8 (0,2-6)
Levomepromazina	25 (12,5-100)	100 (25-300)	200 (25-300)
Furosemida	40 (20-120)	70 (20-260)	160 (40-600)
Tramadol	100 (50-200)	300 (50-400)	350 (150-450)

Tabla 8. Rango de dosis habitual y dosis máximas utilizadas por los encuestados.

A continuación, se muestra un breve análisis descriptivo de los infusores (tipo, volumen y duración) que se utilizan para la infusión subcutánea en las URCP (Tabla 9).

TIPO INFUSOR				
Elastomérico	Mecánico	De presión atmosférica	Otro	
36 (87,80%)	2 (4,87%)	2 (4,87%)	0,00%	
VOLÚMEN				
65 ml	96 ml	130 ml	275 ml	Otro**
14 (34,14%)	12 (29,26%)	7 (17,07%)	10 (24,39%)	14 (34,14%)
DURACIÓN				
1 día	2 días	5 días	7 días	Otro***
17 (41,46%)	14 (34,14%)	25 (60,97%)	21 (51,22%)	12 (29,26%)

*Las respuestas no son excluyentes. **De 24, 48, 50, 60, 100,120,150, 255, 300 ml y de flujo variable. ***De 3,4,8,10 días y regulables de 1 a 3 ml/h.

Tabla 9. Tipos de infusores utilizados por los encuestados.

Los resultados de esta encuesta fueron publicados en el X Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos, celebrado en Madrid los días 13 a 15 de noviembre de 2014 (Figura 18).

UTILIZACIÓN DE MEZCLAS DE MEDICAMENTOS POR VÍA SUBCUTÁNEA ENTRE LOS PROFESIONALES DE CUIDADOS PALIATIVOS EN ANDALUCÍA

M. Espinosa Bosch⁽¹⁾, A. Fernández López⁽²⁾, C. Aguilera González⁽²⁾, R. Sanz Amores⁽³⁾, J. Cotrina Luque⁽⁴⁾

(1) UGC de Farmacia. Hospital Regional Universitario de Málaga (Málaga) (2) Unidad de Hospitalización Domiciliar / ESDCP. Complejo Hospitalario Virgen del Rocío. (Sevilla)
 (3) Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales. (Sevilla) (4) UGC de Farmacia. Complejo Hospitalario Virgen del Rocío. (Sevilla)

INTRODUCCIÓN

Para la administración de más de un fármaco en infusión continua por vía subcutánea en Cuidados Paliativos (CP) la mezcla en un infusor es la mejor alternativa. Previa a la realización de estudios de estabilidad físico-química de mezclas de fármacos se plantea un estudio para conocer las mezclas prioritarias para los profesionales de CP.

OBJETIVOS

Identificar las mezclas de fármacos utilizadas y susceptibles de serlo en infusores subcutáneos en pacientes de CP en Andalucía, así como los rangos de concentración y tipos de infusores de uso más frecuente.

MATERIAL Y MÉTODO

Procedimiento

Encuesta a profesionales de recursos avanzados de CP del Servicio de Salud Público de Andalucía

- Datos de contacto
- Información sobre la utilización, consumo y prioridad de 28 mezclas habituales incluidas en manuales de CP
- Propuesta de inclusión de nuevas mezclas
- Dosis habituales y máxima de los fármacos
- Tipos de infusor

Partes de la encuesta

RESULTADOS

Se recibieron 42 encuestas (41% de respuesta)

Mezcla	Es usada (%)	Frecuente (%)	Prioritaria (%)
Morfina-midazolam	95%	93%	93%
Morfina-butilescolamina	98%	93%	66%
Midazolam-butilescolamina	98%	80%	44%
Morfina-haloperidol	88%	56%	36%
Morfina-escopolamina	73%	44%	32%

Otras mezclas propuestas

Dexametasona- octreótido

Tramadol- butilescolamina

Tramadol- midazolam

Metoclopramida- Granisetron

Metoclopramida- octreótido

Granisetron- haloperidol

Tipo de infusor más usado

Volumen pequeño (<100 ml: 63%)

Larga duración (>= 5 días: 78%)

Infusor elastomérico (88%)

CONCLUSIONES

- Las mezclas binarias con morfina y/o midazolam en infusores para vía subcutánea se presentan como las prioritarias para los profesionales de CP en Andalucía.
- Otros principios activos como corticoides, antisecretorios o antieméticos pueden formar parte de las mezclas con los fármacos de uso más habitual.
- Ketamina no se usa.

Figura 18. Comunicación al X Congreso nacional de la Sociedad española de Cuidados Paliativos.

II.6.2. SEGUNDA FASE. Analisis de la evidencia disponible sobre la estabilidad de las mezclas identificadas: Revisión bibliográfica.

Con los resultados de la encuesta se elabora una tabla con las mezclas de fármacos utilizados o sobre los que se solicita información y los siguientes datos a completar:

1. Diluyentes compatibles.
2. Rango de concentraciones estables.
3. Temperatura de conservación.
5. Fotosensibilidad.
6. Tipo de envase: vidrio, PVC, infusor,...
7. Tiempo de estabilidad dependiendo de las variables anteriores.
8. Otros datos de interés.

Se realiza una consulta sobre estabilidad de estos fármacos y mezclas de fármacos en fuentes primarias, secundarias y terciarias (Centro de información online de medicamentos AEMPS, Pallcare, Palliative Drugs, Gerión, Google, Micromedex y Stabilis). Dicha consulta se completa con una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos biomédicas: EMBASE y PubMed. (Estrategia de búsqueda (“Drug stability” [MeSH] OR “Drug Incompatibility” [MeSH]) AND XXX AND XXX) donde XXX corresponde a cada uno de los principios activos de la mezcla de interés.

Los artículos localizados son revisados por pares y se seleccionan aquellos que cumplen los criterios de selección.

Criterios de inclusión:

- Artículos en lengua española o inglesa.
- Artículos sobre compatibilidad física y/o química de mezclas de

fármacos.

Criterios de exclusión:

- Imposibilidad de localización de texto completo.
- Artículos sobre fármacos de los que no se haya solicitado información.
- Artículos sobre fármacos de los que ya se disponga de información fiable.

Con la información encontrada se completan los ítems de la lista antes mencionada dando preferencia a datos de estabilidad en las condiciones más próximas a la práctica clínica (temperatura ambiente o próxima a la corporal y no protección de la luz).

Resultados de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica fue realizada en 9 bases de datos: Centro de información online de medicamentos AEMPS, Pallcare, Palliative Drugs, Embase, Medline, Gerión, Google, Micromedex y Stabilis.

Se incluye en el estudio la información relativa a 72 referencias bibliográficas que cumplen todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Por el contrario, 518 artículos fueron excluidos. El motivo de exclusión fue:

- Imposibilidad de obtener texto completo: 10 (1.93%)
- Artículo en idioma que no sea en inglés o en castellano: 21(4.05%)
- Principio activo no comercializado en España: 70 (13.51%)
- Objetivo del estudio no relacionado con estabilidad o compatibilidad: 359 (69.30%)
- Método de administración distinto al estudiado: 4 (0.77%)
- Duplicados: 52 (10,04%)
- Otros motivos: 2 (0,38%)

Los resultados principales de los estudios incluidos, por orden cronológico, son:

1. Cohen MH, Johnston-Early A, Hood MA, et al. Drug precipitation within IV tubing: a potential hazard of chemotherapy administration. *Cancer Treat Rep.* 1985; 69:1325-6⁴⁸.

Estudio de compatibilidad física (inspección visual) de medicamentos citostáticos mezclados con medicamentos de soporte (droperidol, metoclopramida, furosemida, heparina) simulando la administración en Y.

2. Forman JK, et al. Visual compatibility of midazolam hydrochloride with common preoperative injectable medication. *Am J Hosp Pharm.* 1987; 44:2298-9⁴⁹.

Estudio de estabilidad visual de mezclas binarias de midazolam a 25°C durante hasta 4 horas con varios medicamentos:

Table 1
Secondary Additives Mixed with Midazolam Hydrochloride 5 mg/ml.

Drug	Manufacturer	Lot No.	Concentration Tested
Atropine sulfate 0.4 mg/mL	Ivenex	2348635A	0.4 mg/1 mL
Benzquinamide hydrochloride 50 mg	Roerig-Pfizer	35052	50 mg/2.2 mL
Buprenorphine hydrochloride 0.3 mg/mL	Norwich-Eaton	1032	0.3 mg/1 mL
Butorphanol tartrate 2 mg/mL	Bristol	L5J11	2 mg/1 mL
Chlorpromazine hydrochloride 50 mg/2 mL	Smith Kline & French	3158	50 mg/2 mL
Cimetidine hydrochloride 300 mg/2 mL	Smith Kline & French	226117	300 mg/2 mL
Dimenhydrinate 50 mg/mL (5-mL vial)	Searle	046082	50 mg/1 mL
Diphenhydramine hydrochloride 50 mg/mL	Elkins-Sinn	046156	50 mg/1 mL
Droperidol 2.5 mg/mL	Janessen	36N061	2.5 mg/1 mL
Fentanyl citrate 0.1 mg/2 mL	Elkins-Sinn	056111	0.1 mg/2 mL
Glycopyrrolate 0.2 mg/mL	A.H. Robins	862525	0.2 mg/1 mL
Hydrocortisone hydrochloride 4 mg/mL	Winthrop-Breon	M070BK	2 mg/0.5 mL
Hydroxyzine hydrochloride 100 mg/2 mL	Elkins-Sinn	066157	100 mg/2 mL
Meperidine hydrochloride 100 mg/mL	Winthrop-Breon	M053BE	100 mg/1 mL
Metoclopramide hydrochloride 10 mg/2 mL	A.H. Robins	863636	10 mg/2 mL
Morphine sulfate 10 mg/mL	Winthrop-Breon	M08420	10 mg/1 mL
Nalbuphine hydrochloride 10 mg/mL	Du Pont	MXN577C	10 mg/1 mL
Pentobarbital sodium 100 mg/2 mL	Wyeth	2860697	100 mg/2 mL
Perphenazine 5 mg/mL	Schering	6AEC1005	5 mg/1 mL
Prochlorperazine edisylate 10 mg/2 mL	Smith Kline & French	6468	10 mg/2 mL
Promazine hydrochloride 50 mg/mL	Wyeth	4860671	50 mg/1 mL
Promethazine hydrochloride 25 mg/mL	Wyeth	4860496	25 mg/1 mL
Ranitidine hydrochloride 50 mg/2 mL	Glaxo	B7316FA	50 mg/2 mL
Scopolamine hydrobromide 0.43 mg/0.5 mL	Burroughs Wellcome	5K1444	0.43 mg/0.5 mL
Thiethylperazine malate 10 mg/2 mL	Boehringer Ingelheim	610G2875	10 mg/2 mL
Trimethobenzamide hydrochloride 200 mg	Beecham	BC27	200 mg/2 mL

Resultan inestables las mezclas con dimenhidrinato, pentobarbital, perfenacina, proclorperazina y ranitidina.

3. Swanson G, et al. Patient-controlled analgesia for chronic cancer pain in the ambulatory setting: a report of 117 patients. *J Clin Oncol.* 1989; 7:1903-8⁵⁰.

Estudio de estabilidad química (HPLC) de mezclas binarias de morfina (con dexametasona, metoclopramida o haloperidol) durante 7 días a temperatura ambiente. Se indican que las mezclas son estables, pero no se dan más datos de metodología ni resultados.

Además, se detalla un estudio clínico en el que se administran estas mezclas a 117 pacientes con buena eficacia y seguridad.

4. Pugh et al. Visual compatibility of morphine sulfate and meperidine hydrochloride with other injectable drugs during simulated Y-site injection. *Am J Hosp Pharm.* 1991; 48:123-5⁵¹.

Estudio de compatibilidad física (inspección visual) de morfina (sulfato) y meperidina con otros medicamentos simulando la administración en Y durante 4 horas. Se probó la compatibilidad de 21 medicamentos con morfina y 28 medicamentos con meperidina, diluidos en suero glucosado.

5. Lawson WA, et al. Stability of hyoscine in mixtures with morphine for continuous subcutaneous administration. *Aust J Hosp Pharm.* 1991. 21: 395-6⁵².

Estudio de estabilidad química (HPLC) de la mezcla de morfina hidrocloreuro + escopolamina diluidas en agua para inyección, conservada a temperatura ambiente y a 37°C. Únicamente se determinan las concentraciones de escopolamina. La mezcla es aparentemente estable.

6. Rodríguez-Penín I, et al. Estabilidad de la mezcla morfina - midazolam en un dispositivo de infusión continua. *Farm Hosp.* 1991; 15:407-9⁵³.

Estudio de estabilidad química de la mezcla morfina - midazolam en contenedores de PVC para fijar su tiempo de validez. Se prepararon soluciones a diferentes concentraciones en suero fisiológico y glucosado al 5%. Se determinó el pH y la concentración de los principios activos mediante HPLC. La

morfina presenta concentraciones inferiores al 90% de su concentración inicial a partir del segundo día, por lo que los autores consideran que la mezcla es inestable en las condiciones ensayadas.

7. Walker SE, DeAngelis C, Iazzeta J. Stability and compatibility of combinations of hydromorphone and a second drug. *Can J Hosp Pharm.* 1991; 6:289-95⁵⁴.

Estudio de estabilidad física (inspección visual, pH) y química (HPLC) de mezclas de hidromorfona con otros siete medicamentos (ampicilina, cefazolina, ceftazidima, cloxacilina, diazepam, fenitoína y fenobarbital) durante 24 horas a temperatura ambiente.

La única mezcla compatible es hidromorfona + ceftazidima, en las demás se aprecia la degradación de alguno o los dos componentes.

8. Ottesen S, et al. Morphine-antiemetics mixtures for continuous subcutaneous infusion in terminal cancer. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1992; 112:1817-20⁵⁵.

Estudio de estabilidad física (inspección visual, osmolalidad) de mezclas de morfina - metoclopramida y morfina - metoclopramida - haloperidol almacenadas a 25°C durante 7 días.

El haloperidol reduce la estabilidad de la mezcla, sobre todo cuando se utiliza a concentración elevada.

9. Walker SE, Lau DWC. Compatibility and stability of hyaluronidase and hydromorphone. *Can J Hosp Pharm.* 1992; 45:187-92⁵⁶.

Estudio de estabilidad física (inspección visual, pH) y química (HPLC, determinación de la actividad de hialuronidasa mediante la adición de ácido hialurónico) de mezclas de ambos medicamentos a varias concentraciones durante 7 días a 4, 23 y 37°C. La mezcla es físicamente estable y la concentración de hidromorfona no

disminuye, sin embargo la actividad de hialuronidasa disminuye considerablemente durante el almacenamiento por lo que los autores recomiendan no mezclarlos.

10. Trissel LA, et al. Compatibility and stability of ondansetron hydrochloride with morphine sulfate and with hydromorphone hydrochloride in 0.9% sodium chloride injection at 4, 22, and 32 degrees C. *Am J Hosp Pharm.* 1994; 51:2138-42⁵⁷.

Estudio de estabilidad física (inspección visual, turbidez) y química (HPLC) de mezclas binarias de ondansetron + morfina sulfato y ondansetron + hidromorfona a varias concentraciones, diluidas en suero fisiológico y conservadas a 4, 22 y 32°C. Las mezclas son estables al menos 7 días a 32°C y al menos 31 días a 4 y 22°C.

11. Wulf H, Gleim M, Mignat C: The stability of mixtures of morphine hydrochloride, bupivacaine hydrochloride, and clonidine hydrochloride in portable pump reservoirs for the management of chronic pain syndromes. *J Pain Sympt Manag.* 1994; 9: 308-11⁵⁸.

Estudio de estabilidad física (inspección visual, pH) y química (HPLC) de mezclas ternarias de bupivacaina + morfina + clonidina en bolsas durante 90 días. La mezcla es compatible.

12. LeBelle MJ, et al. Compatibility of morphine and midazolam or haloperidol in parenteral admixtures. *Can J Hosp Pharm.* 1995; 48:155-60⁵⁹.

Estudio de estabilidad física (inspección visual) y química (HPLC) de mezclas de morfina sulfato + midazolam o morfina sulfato + haloperidol, diluidas en suero fisiológico o glucosado y almacenadas durante 14 días a temperatura ambiente. La mezcla morfina + midazolam es estable pero la mezcla morfina + haloperidol precipita en el momento de su mezclado.

13. Lichter I, et al. Drug combinations in syringe drivers. *N Z Med J.* 1995; 108:224-6⁶⁰.

Estudio observacional en pacientes que utilizan infusión subcutánea para conocer la incidencia de reacciones cutáneas y la eficacia clínica.

Los resultados no se incluyen en el análisis posterior pues este trabajo no realiza estudio de compatibilidad física ni química sobre ninguna mezcla concreta. Las reacciones cutáneas pueden deberse a motivos diferentes a la inestabilidad de la mezcla.

14. Mantong ML, et al. Visual compatibility of midazolam hydrochloride with selected drugs during simulated Y-site injection. *Am J Health Syst Pharm.* 1995; 52:2567-8⁶¹.

Estudio de estabilidad física (inspección visual) de mezclas de medicamentos con midazolam simulando administración en Y. Los medicamentos fueron diluidos en suero glucosado al 5% excepto la ampicilina que se diluyó en suero fisiológico.

El tiempo de estabilidad determinado (aprox 4 horas) se considera insuficiente para extrapolar los resultados para la ICSC, por lo que no se incluyen los resultados en el análisis posterior salvo en lo relativo a la documentación de incompatibilidad.

15. Mercadante S, et al. Tolerability of continuous subcutaneous octreotide used in combination with other drugs. *J Palliat Care.* 1995; 11:14-6⁶².

Estudio observacional en pacientes paliativos a los que se les administra octreótido en ICSC mediante infusor en jeringa, solo o en combinación con otros medicamentos (tabla a continuación). Se observa buena tolerancia y compatibilidad sin signos de precipitación a simple vista durante 48 horas a temperatura ambiente.

Table 2 / DRUGS USED IN COMBINATION WITH OCTREOTIDE

Combination	Number of Patients
Octreotide alone	5
Octreotide-morphine	13
Octreotide-morphine-haloperidol	11
Octreotide-prochlorperazine	5
Octreotide-buprenorphine	3
Octreotide-buprenorphine-haloperidol	2
Octreotide-metoclopramide-ondasentron	1
Octreotide-morphine-chlorpromazine	1
Octreotide-morphine-metoclopramide	1
Octreotide-ondasentron	1
Octreotide-ondasentron-chlorpromazine	1
Total	44

16. Nixon AR, et al. The stability of morphine sulphate and metoclopramide hydrochloride in various delivery presentations. Pharm J. 1995; 254: 153-5⁶³.

Estudio de estabilidad física (perdida de volumen, pH, observación visual) y química (HPLC) de una mezcla de morfina sulfato + metoclopramida en infusor, jeringa y bolsa, diluida en suero salino o glucosado, conservadas a 4 y 22°C protegida de la luz. La morfina permanece estable pero la metoclopramida se degrada con el tiempo, especialmente si el diluyente es suero glucosado, y el acondicionamiento es en infusor. Los autores recomiendan usar la mezcla durante un máximo de 14 días si se conserva a 22°C y 4 meses si se conserva refrigerado, usando suero salino para la dilución.

Es importante resaltar que la morfina usada en este estudio es la sal sulfato, mientras que la morfina parenteral que disponemos en España es la sal hidrocloreuro.

17. Chandler SW, et al. Combined administration of opioids with selected drugs to manage pain and other cancer symptoms: initial safety screening for compatibility. J Pain Symptom Manage. 1996; 12:168-71⁶⁴.

Estudio de estabilidad física (observación visual y turbidimetría)

de mezcla de un opioide (fentanilo, hidromorfona, metadona y morfina) con otros medicamentos (atropina, dexametasona, diazepam, difenhidramina, haloperidol, hidroxizina, ketorolaco, Lorazepam, metotrimepricina, metoclopramida, midazolam, fenobarbital, fenitoína, escopolamina), en suero fisiológico acondicionadas en bolsa de PVC y almacenadas a temperatura ambiente (22°C aproximadamente) bajo luz fluorescente constante durante 48 horas. Todas las mezclas excepto aquellas que contienen fenitoína son físicamente estables.

18. Venkateshwarana TG, Stewart JT, King DT. HPLC Determinations of Ondansetron with Selected Medications in 0.9% Sodium Chloride Injection USP. *J Liq Chromatogr Relat Technol.* 1996; 19;3355-67⁶⁵.

Descripción de una técnica por HPLC para medir la estabilidad de mezclas de ondansetron con varios medicamentos en suero fisiológico. No aporta detalles sobre la estabilidad de dichas mezclas ya que se centra en la descripción de la metodología empleada.

19. Chiu MF, et al. Visual compatibility of injectable drugs used in the intensive care unit. *Am J Hosp Pham.* 1997; 54:64-5⁶⁶.

Estudio de estabilidad física simulando administración en Y mediante inspección visual de medicamentos habitualmente usados en cuidados intensivos durante 4 horas. Puesto que el tiempo de estudio es inferior al considerado para ICSC, los resultados no se incluyen en el análisis posterior salvo en lo relativo a evidencias de incompatibilidad.

Table 1.
Visual Compatibility of Injectable Drugs Used in the Intensive Care Unit

Injection ^a	Concentration before Mixing (mg/mL)	Incompatible Drug(s)
Diltiazem hydrochloride 5 mg/mL (Marion Merrell Dow)	1	Furosemide, ^b thiopental ^b
Dobutamine hydrochloride 12.5 mg/mL (Lilly) ^c	4	Furosemide, ^b heparin, ^d thiopental ^b
Dopamine hydrochloride 40 mg/mL (Abbott)	3.2	Furosemide, ^b thiopental ^b
Epinephrine hydrochloride 1 mg/mL (Abbott) ^e	0.02	Thiopental ^b
Fentanyl citrate 0.05 mg/mL (Elkins-Sinn) ^f	0.05	None
Furosemide 10 mg/mL (American Regent)	10	Diltiazem, ^b dobutamine, ^b dopamine, ^g labetalol, ^h midazolam, ^h milrinone, ^g nicardipine, ^h vecuronium ^h
Heparin sodium 5000 units/mL (Elkins-Sinn)	100 ⁱ	Dobutamine, ^b nicardipine ^b
Hydromorphone hydrochloride 1 mg/mL (Knoll)	1	Thiopental ^b
Labetalol hydrochloride 5 mg/mL (Allen & Hanburys)	2	Furosemide, ^b thiopental ^b
Lorazepam 2 mg/mL (Wyeth)	0.5	None
Midazolam hydrochloride 5 mg/mL (Roche) ^e	2	Furosemide, ^b thiopental ^b
Milrinone lactate 2 mg/mL (Sanofi Winthrop) ^f	0.2	Furosemide ^g
Morphine sulfate 15 mg/mL (Schein)	2	None
Nicardipine hydrochloride 2.5 mg/mL (Wyeth)	1	Furosemide, ^b heparin, ^b thiopental ^b
Nitroglycerin 5 mg/mL (Abbott)	0.4	None
Norepinephrine bitartrate 1 mg/mL (Abbott) ^e	0.128	Thiopental ^b
Ranitidine hydrochloride 25 mg/mL (Glaxo) ^e	1	None
Thiopental sodium (Abbott)	25	Diltiazem, ^b dobutamine, ^b dopamine, ^b epinephrine, ^g hydromorphone, ^g labetalol, ^h midazolam, ^h nicardipine, ^h norepinephrine, ^h vecuronium ^h
Vecuronium bromide 1 mg/mL (Organon)	1	Furosemide, ^b thiopental ^b

^aLot numbers were not recorded.

^bWhite cloudiness, haziness, or precipitation immediately after mixing and four hours later.

^cConcentration expressed in terms of drug base.

^dWhite cloudiness, haziness, or precipitation four hours after mixing.

^eClear but yellow four hours after mixing.

^fUnits per milliliter.

20. Targett PL, et al. Compatibility and stability of drug adjuvants and morphine tartrate in 10 ml polypropylene syringes. *Aust J Hosp Pharm.* 1997; 27:207-12⁶⁷.

Estudio de estabilidad física (inspección visual) y química (HPLC) de dos mezclas en suero fisiológico hasta obtener un volumen de 10 ml:

- Morfina tartrato 400 mg + droperidol 2 mg + dexametasona 8 mg+ butilescopolamina 20 mg + midazolam 8 mg
- Morfina tartrato 40 mg + droperidol 2 mg + dexametasona 8 mg+ butilescopolamina 20 mg + midazolam 5 mg

Las mezclas se conservaron protegidas de la luz, a 21-23 o 4-8°C durante dos semanas.

Las mezclas refrigeradas son estables durante todo el periodo de estudio. Las mezclas a temperatura ambiente mantienen >90% del contenido inicial durante 12 días en el caso de la primera mezcla y durante 5 días la segunda, siendo el midazolam el principio activo que primero se degrada.

21. Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF. Compatibility of granisetron

hydrochloride with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health-Syst Pharm.* 1997; 54: 56-60⁶⁸.

Estudio de compatibilidad de granisetron con 91 medicamentos en suero glucosado o fisiológico, mediante inspección visual y turbidimetría durante 4 horas para simular la administración en Y.

22. Peterson GM, et al. Compatibility and stability of fentanyl admixtures in polypropylene syringes. *J Clin Pharm Ther.* 1998; 23:67-72⁶⁹.

Estudio de estabilidad física (inspección visual, pH) y química (HPLC) de mezclas ternarias de fentanilo + midazolam + butilescopolamina o fentanilo+ midazolam + metoclopramida, en jeringa de polipropileno, almacenadas durante 10 días a 32°C protegidas de la luz. Las mezclas son estables durante al menos 7 días.

23. Schrijvers D, et al. Determination of compatibility and stability of drugs used in palliative care. *J Clin Pharm Ther.* 1998; 23:311-4⁷⁰.

Estudio de estabilidad física (observación visual) y química (espectrofotometría UV-vis) de 5 mezclas binarias (morfina – haloperidol, morfina – metoclopramida, morfina – atropina, morfina – butilescopolamina, morfina – ranitidina) a diferentes concentraciones, diluidas en agua, acondicionadas en vidrio y conservadas a 30 y 31°C bajo exposición a luz ambiental.

Los autores concluyen que las mezclas parecen estables pero que la metodología utilizada no permite la identificación de productos de degradación, por lo que se deben realizar estudios más sensibles y específicos.

24. Stewart JT, Warren FW, King DT, et al. Stability of ondansetron hydrochloride and 12 medications in plastic syringes. *Am J Health-Syst Pharm.* 1998; 55: 2630-4⁷¹.

Estudio de estabilidad física (inspección visual, pH) y química (HPLC) de mezclas de ondansetron con otros 12 medicamentos diluidos en suero fisiológico y acondicionadas en jeringa de plástico (excepto la mezcla con propofol que se acondiciona en vidrio). Las jeringas se almacenan a temperatura ambiente o refrigeradas, protegidas de la luz durante 24 horas.

Todas las mezclas son estables excepto la que contiene droperidol, que precipita rápidamente cuando se almacena refrigerada, y permanece estable a temperatura ambiente sólo 8 horas.

Table 1.
High-Performance Liquid Chromatographic Conditions for Drugs Assayed

Drug Mixture	Assay Reference	Column Type ^a	Final Concentration in Samples and Standard (mg/mL)	Retention Time (min)	Wavelength (nm)
Neostigmine Ondansetron	2	Phenyl	0.0067 0.0532	9.5 14.0	254
Naloxone Ondansetron	2	Silica	0.0053 0.0532	6.0 12.3	254
Midazolam Ondansetron	2	Phenyl	0.0167 0.0133	7.8 7.0	233
Fentanyl Ondansetron	2	OS	0.00033 0.0266	11.5 7.2	210
Alfentanil Ondansetron	2	Phenyl	0.0017 0.0133	8.9 15.4	210
Metoclopramide Ondansetron	3	OS	0.025 0.010	7.9 14.8	273
Glycopyrrolate Ondansetron	4	OS	0.100 1.000	11.0 5.0	254
Propofol Ondansetron	5	Phenyl	0.025 0.005	10.8 8.5	268
Droperidol Ondansetron	2	Phenyl	0.0125 0.0100	12.5 9.8	245
Atropine Ondansetron	4	ODS	0.067 0.666	7.8 10.4	254
Morphine Ondansetron	6	Silica	0.027 0.013	6.7 14.6	233
Meperidine Ondansetron	6	Silica	0.083 0.013	8.8 14.4	254

^aOS = octasilylated silica, ODS = octadecylsilylated silica.

25. Vermeire A, et al. Compatibility and stability of morphine in binary admixtures with haloperidol, midazolam, dexamethasone, or methylprednisolone. *Int J Pharm.* 1998; 174: 157-77³³.

Estudio de estabilidad física (inspección visual, pH y osmolalidad) y química (HPLC) de mezclas binarias de morfina hidrocloreto con haloperidol, midazolam, dexametasona o metilprednisolona durante 28 días 22°C. El orden de mezclado resultó ser importante para la compatibilidad de las mezclas, que en general

resultaron ser compatibles excepto para la mezcla morfina + metilprednisolona y morfina + dexametasona (precipita en algunas ocasiones).

26. Wilson K, et al. Stability of midazolam and fentanyl in infusion solutions. *J Pain Symptom Manag.* 1998; 16:52-8⁷².

Estudio de estabilidad química (HPLC) de mezclas de midazolam + fentanilo a diferentes concentraciones diluidas en suero fisiológico en jeringa de polipropileno y almacenadas durante 7 días a 5, 22 y 38°C. La concentración de fentanilo permanece estable, pero el midazolam se va degradando con el tiempo, más rápidamente cuanto mayor es la temperatura. Los autores concluyen que la mezcla es estable 4 días a temperatura ambiente y 7 días refrigerado.

27. Vermeire A, et al. Stability and compatibility of morphine. *Int J Pharm.* 1999; 187:17-51⁷³.

Revisión bibliográfica de los estudios de estabilidad de morfina en diferentes concentraciones, diluyentes y acondicionamientos primarios, así como de compatibilidad con otros medicamentos. Los autores concluyen que la mayoría de las combinaciones evaluadas son útiles en el contexto de los cuidados intensivos, pero poco extrapolables a los CP, por lo que se requieren más estudios en este ámbito.

28. Vermeire A, et al. Compatibility and stability of ternary admixtures of morphine with haloperidol or midazolam and dexamethasone or methylprednisolone. *Int J Pharm.* 1999; 177:53-67⁷⁴.

Estudio de estabilidad física (inspección visual, pH y osmolalidad) y química (HPLC) de mezclas ternarias de morfina hidrocloreto + haloperidol/midazolam + dexametasona/metilprednisolona, diluidas en agua e isotonzadas con suero fisiológico o glucosado almacenadas a 22°C protegidas de la luz durante 28 días. En todos los casos resulta determinante el orden de adición de los

componentes, así como la concentración, apareciendo precipitado cuando las concentraciones son elevadas.

29. Fielding H, et al. The compatibility and stability of octreotide acetate in the presence of diamorphine hydrochloride in polypropylene syringes. *Pall Med.* 2000; 14: 205-775.

Estudio de estabilidad física (inspección visual) y química de mezclas a varias concentraciones de octreótido + diamorfina en jeringa de polipropileno almacenadas a 37°C protegidas de la luz durante 48 horas. Los autores concluyen que las mezclas son estables al menos durante 24 horas.

Table 1 Combinations of octreotide acetate and diamorphine hydrochloride prepared for analysis

Amount of diamorphine hydrochloride (mg) in 8 ml volume	Amount of octreotide acetate (µg) in 8 ml volume
50	300
50	600
50	900
100	300
100	600
100	900
200	600

La diamorfina no está comercializada en España, por lo que los resultados de este estudio no se incluyen en el análisis posterior.

30. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2000) Control of pain in patients with cancer. Guideline 44 page 51⁷⁶.

Guía clínica (ya caducada) en la que establecen recomendaciones en cuanto a la estabilidad de mezclas de medicamentos para ICSC:

Son incompatibles:

The following combinations are not stable:

- Diamorphine, dexamethasone and methotrimeprazine
- Diamorphine, dexamethasone and midazolam
- Diamorphine, cyclizine and metoclopramide
- Octreotide and methotrimeprazine
- Octreotide and cyclizine
- Octreotide and dexamethasone
- Diamorphine, metoclopramide and ondansetron.

Son compatibles:

TWO DRUG COMBINATIONS FOR SUBCUTANEOUS INFUSION WHICH ARE STABLE FOR 24 HOURS

Diluent: Water for Injections BP

Drug combination	Maximum dose (mg) known to be stable in:						Comments
	8 ml in a 10 ml syringe		14 ml in a 20 ml syringe		17 ml in a 30 ml syringe		
Diamorphine and Cyclizine ¹⁴⁹	160	If diamorphine dose >160 cyclizine dose must be no more than 80	280	If diamorphine dose >280 cyclizine dose must be no more than 140	340	If diamorphine dose >340 cyclizine dose must be no more than 170	If exceed these doses then likely to get precipitate *Maximum recommended daily dose 150 mg
Diamorphine and Dexamethasone ^{209, 210}	400 3.2		700 5.6		850 6.8		Can precipitate if undiluted drugs are mixed during preparation
Diamorphine and Haloperidol ¹⁴⁹	800	400	-	-	-	-	If exceed these doses then likely to get precipitate
Diamorphine and Hyoscine HB ²¹¹	1200 3.2		-		-		-
Diamorphine and Hyoscine Butylbromide (Buscopan) ²¹¹	1200 160		-		-		-
Diamorphine and Ketorolac ²¹²	47 40		82 74		90 90		-
Diamorphine and Methotrimeprazine (Nozinan) ²¹³	400 80		700 140		850 170		Mixture can be irritant, dilute to largest possible volume
Diamorphine and Metoclopramide ²¹¹	1200 40		2100 70		2550 85		Mixture can be irritant, dilute to largest possible volume
Diamorphine and Midazolam ²⁰⁹	400 16		700 28		850 34		-
Diamorphine and Octreotide ²¹⁴	200 0.9		350 1.6		425 1.9		-
Diamorphine and Ondansetron ²¹⁵	40 5		70 9		85 11		-

THREE DRUG COMBINATIONS FOR SUBCUTANEOUS INFUSION
WHICH ARE STABLE FOR 24 HOURS

Diluent: Water for Injections BP

Drug combination	Maximum dose (mg) known to be stable in:			Comments
	8 ml in a 10 ml syringe	14 ml in a 20 ml syringe	17 ml in a 30 ml syringe	
Diamorphine and Cyclizine and Haloperidol ¹⁴⁹	160	280	340	<i>Above these doses the mixture is likely to precipitate</i>
	160	280	340	
	16	28	34	
Diamorphine and Dexamethasone and Haloperidol ²⁰⁹	400	700	850	<i>Only stable if diamorphine and haloperidol are well diluted before dexamethasone is added. Use only if no other options.</i>
	3.2	5.6	6.8	
	8	14	17	
Diamorphine and Haloperidol and Metoclopramide ²³³	400	700	850	-
	3.2	5.6	6.8	
	24	42	51	
Diamorphine and Haloperidol and Midazolam ²¹⁶	560	980	1190	-
	4	7	8.5	
	32	56	68	
Diamorphine and Hyoscine Butylbromide (Buscopan) and Midazolam ²¹⁶	560	980	1190	<i>Hyoscine butylbromide is usually used at doses of 60-120 mg. Stability data at these concentrations is not known in three drug combinations</i>
	4	7	8.5	
	22	39	48	
Diamorphine and Methotrimeprazine and Metoclopramide ²⁰⁹	400	700	850	-
	80	140	170	
	24	42	51	

Estas recomendaciones son en jeringa, ya que en los países anglosajones no se suelen usar infusores elastoméricos para este tipo de pacientes.

31. Wong AH, et al. Concentration-dependent compatibility and stability of dexamethasone and midazolam. *Can J Hosp Pharm.* 2000; 53:24-31⁷⁷.

Estudio de estabilidad física (inspección visual) y química (HPLC) de mezclas a varias concentraciones de dexametasona + midazolam. Cuando la concentración es elevada, al mezclar los componentes se produce una precipitación. Sin embargo, a concentraciones más bajas la mezcla parece estable al menos 24 horas. En cualquier caso, la mezcla debe usarse con precaución.

32. O'Doherty CA, et al. Drugs and syringe drivers: A survey of adult specialist palliative care practice in the United Kingdom and Ireland. *Palliat Med.* 2001; 15:149-54⁴⁵.

Encuesta realizada en Reino Unido e Irlanda sobre los medicamentos utilizados en CP mediante infusor en jeringa y las concentraciones más habitualmente utilizadas. No se incluye información sobre la estabilidad de las mezclas.

Table 4 Drug combinations used commonly by more than 2% of units

Drug combination	% units citing combination as being commonly used
Diamorphine-midazolam	37
Diamorphine-levomepromazine	35
Diamorphine-haloperidol	33
Diamorphine-cyclizine	31
Diamorphine-metoclopramide	19
Diamorphine-cyclizine-haloperidol	19
Diamorphine-cyclizine-midazolam	18
Diamorphine-haloperidol-midazolam	16
Diamorphine-midazolam-hyoscine hydrobromide	15
Diamorphine-levomepromazine-midazolam	10
Diamorphine-hyoscine hydrobromide	7
Diamorphine-haloperidol-hyoscine hydrobromide	6
Diamorphine-cyclizine-hyoscine butylbromide	5
Diamorphine-midazolam-hyoscine butylbromide	5
Diamorphine-metoclopramide-midazolam	4
Cyclizine-haloperidol	3
Diamorphine-cyclizine-hyoscine hydrobromide	3
Diamorphine-cyclizine-midazolam-hyoscine hydrobromide	2
Diamorphine-haloperidol-glycopyrronium	2
Diamorphine-octreotide	2
Morphine sulphate-haloperidol	2

33. Nassr S, et al. HPLC-DAD method for studying the stability of solutions containing morphine, dexamethasone, haloperidol, midazolam, famotidine, metoclopramide, and dimenhydrinate. *J Liq Chromatogr Relat Technol.* 2001; 24:265-81⁷⁸.

Estudio de compatibilidad y estabilidad (inspección visual y HPLC-DAD) de morfina mezclada con diferentes medicamentos en suero fisiológico cuando es acondicionada en jeringa de polipropileno y conservada durante 96 horas a 25 o 4°C. Las mezclas evaluadas fueron:

1. Morfina + dexametasona + octreótido
2. Morfina + dexametasona + haloperidol
3. Morfina + octreótido + haloperidol + midazolam + famotidina

4. Morfina + haloperidol + famotidina + metoclopramida
5. Ocreótido + haloperidol + famotidina + metoclopramida + dimenhidrinato

La mezcla número 2 es incompatible porque al mezclar dexametasona + haloperidol aparece un precipitado blanco.

La mezcla número 3 es compatible a 25°C, pero incompatible a 4°C debido a la cristalización del haloperidol.

El resto de las mezclas resultan estables durante 96h tanto a 4 como a 25°C.

34. Negro S, et al. Physical compatibility and in vivo evaluation of drug mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care. *Support Care Cancer*. 2002; 10:65-70²¹.

Estudio de estabilidad física (evaluación visual de pérdida de volumen, cambio de color, turbidez y/o precipitación y pH) de mezclas de 2, 3, 4 y 5 componentes entre los siguientes: morfina, midazolam, haloperidol, butilescopolamina, dexametasona, metoclopramida y tramadol, diluidas en suero fisiológico y acondicionadas en infusor elastomérico, almacenadas a 25°C protegidas de la luz durante 7 días. Evalúan un total de 86 mezclas de las cuales 56 parecen físicamente compatibles. Las mezclas inestables son aquellas que contienen dexametasona + haloperidol y/o midazolam. Sin embargo, la mezcla de dexametasona + morfina sí parece físicamente estables.

Este trabajo incluye además un pequeño estudio clínico de 18 de las mezclas estables en pacientes paliativos para el control de síntomas, resultando un buen control con todas las mezclas ensayadas, especialmente la formada por morfina + midazolam + haloperidol + butilescopolamina.

35. Trissel LA, et al. Compatibility Screening of Precedex During Simulated Y-Site Administration with Other Drugs. *Int J Pharm*

Compd. 2002; 6:230-379.

Estudio de compatibilidad física de dexmedetomidina con otros medicamentos simulando administración en Y.

36. Vermeire A, et al. A new method to obtain and present complete information on the compatibility: study of its validity for eight binary mixtures of morphine with drugs frequently used in palliative care. *Palliat Med.* 2002; 16:417-24³².

Diseño de una estrategia de investigación para minimizar el número de muestras a analizar con la máxima información obtenida acerca de la compatibilidad física (inspección visual) y química (HPLC) de mezclas binarias de morfina hidrocloreto con otros medicamentos durante 7 días a 22°C y 32°C. Resultan estables las mezclas con alizaprida, atropina, dexametasona, butilescopolamina, metoclopramida, octreotido, y escopolamina. La mezcla morfina + ranitidina resulta incompatible cuando la concentración de morfina es > 40mg/ml.

37. Barcia E, et al. Compatibility of haloperidol and hyoscine-N-butyl bromide in mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care. *Support Care Cancer.* 2003; 11:107-113³⁴.

Estudio de estabilidad física (inspección visual) y química (HPLC) de mezclas de haloperidol + butilescopolamina a varias concentraciones, diluídas en suero fisiológico y acondicionadas en jeringa de polipropileno, almacenadas durante 15 días a 4 y 25°C.

Haloperidol precipita cuando la concentración es $\geq 1,25$ mg/ml cuando se combina con butilescopolamina. Las concentraciones de butilescopolamina menores de 10 mg/ml con haloperidol a concentración < 0,625 mg/ml son estables a temperatura ambiente, pero no a 4°C.

Table 1 Mixtures of haloperidol and hyoscine-*N*-butyl-bromide assayed

Drug mixtures	Haloperidol (mg/ml)	Hyoscine- <i>N</i> -butyl bromide (mg/ml)
1	0.3125	2.5
2	0.3125	5.0
3	0.3125	10.0
4	0.625	2.5
5	0.625	5.0
6	0.625	10.0
7	1.25	2.5
8	1.25	5.0
9	1.25	10.0

38. Nassr S., et al. HPLC-DAD Methods for Studying the Stability of Solutions Containing Hydromorphone, Ketorolac, Haloperidol, Midazolam, Famotidine, Metoclopramide, Dimenhydrinate, and Scopolamine. *J Liq Chromatogr Relat Technol.* 2003; 26:2909-2980.

Estudio de estabilidad física (inspección visual) y química (HPLC-DAD) de mezclas de medicamentos en suero fisiológico acondicionadas en jeringa de polipropileno a 4 y 25°C durante 96 horas:

1. Hidromorfina – midazolam – famotidina
2. Hidromorfona – metoclopramida – haloperidol
3. Hidromorfona – ketorolaco – metoclopramida – famotidina
4. Hidromorfona – dimenhidrinate – haloperidol – famotidina - escopolamina

Hidromorfona no se encuentra disponible por vía parenteral en España.

39. Sharley NA, Burgess NG: Stability and compatibility of alfentanil hydrochloride and morphine sulfate in polypropylene syringes. *J Pharm Pract Res.* 2003; 33: 279-81⁸¹.

Estudio de estabilidad física (inspección visual) y química (HPLC)

de mezclas de ambos medicamentos en jeringa de polipropileno refrigeradas o a temperatura ambiente durante 6 meses. Las mezclas son compatibles.

40. Good PD, Schneider JJ; Ravenscroft PJ. The compatibility and stability of midazolam and dexamethasone in infusion solutions. *J Pain Symptom Manage*. 2004; 27:471-5⁸².

Estudio que demuestra que la mezcla de ambos medicamentos es incompatible tanto desde el punto de vista físico (aparición de precipitado), como químico (pérdida de principio activo).

41. Barcia E, et al. Stability and compatibility of binary mixtures of morphine hydrochloride with hyoscine-n-butyl bromide. *Support Care Cancer*. 2005; 13:239-45³⁵.

Estudio de estabilidad física (observación visual de signos de precipitación, turbidez, cambio de color u opacidad o producción de gas) y química (HPLC) de la mezcla de morfina y butilescopolamina a diferentes concentraciones diluidas en suero fisiológico y acondicionadas en jeringas de polipropileno, almacenadas a 4 y 25^aC protegidas de la luz.

Los autores concluyen que la mezcla es estable al menos 15 días en las condiciones ensayadas.

42. Bougouin C, Thelcide C, Crespín-Maillard F, et al. Compatibility of ondansetron hydrochloride and methylprednisolone sodium succinate in a multilayer polyolefin containers. *Am J Health Syst Pharm*. 2005; 62:2001-5⁸³.

Estudio de estabilidad física (inspección visual) y química (HPLC) de mezclas de ondansetron + metilprednisolona en suero glucosado al 5% o fisiológico en bolsas de poliolefinas durante 24 horas a temperatura ambiente o durante 48 horas refrigeradas. La mezcla es estable en refrigeración, pero a temperatura ambiente la metilprednisolona solo permanece estable las primeras 7 horas cuando se diluye en suero glucosado, siendo estable las 24 horas si

el diluyente es suero fisiológico.

43. Negro S, et al. Stability of tramadol and haloperidol for continuous subcutaneous infusion at home. *J Pain Symptom Manage.* 2005; 30:192-9⁸⁴.

Estudio de estabilidad física (inspección visual de pérdida de volumen, cambio de color, turbidez, precipitación o producción de gas, cambio de pH) y química (HPLC) de mezclas binarias de tramadol + haloperidol a diferentes concentraciones, diluidas en suero fisiológico y acondicionadas en jeringa de polipropileno, almacenadas a 4 y 25°C protegidas de la luz. Todas las mezclas resultan física y químicamente estables en las condiciones evaluadas.

Table 1
Admixtures of Tramadol Hydrochloride
and Haloperidol Lactate

Admixture	Tramadol Hydrochloride		Haloperidol Lactate	
	mg/ml	dose (mg/day)	mg/ml	dose (mg/day)
1	8.33	100	0.208	2.5
2	16.67	200	0.208	2.5
3	33.33	400	0.208	2.5
4	8.33	100	0.416	5.0
5	16.67	200	0.416	5.0
6	33.33	400	0.416	5.0
7	8.33	100	0.624	7.5
8	16.67	200	0.624	7.5
9	33.33	400	0.624	7.5

Además, se realiza un estudio clínico en 8 pacientes, con buenos resultados de eficacia y seguridad local.

44. Watson DG, Lin M, Morton A, et al. Compatibility and stability of dexamethasone sodium phosphate and ketamine hydrochloride subcutaneous infusions in polypropylene syringes. *J Pain Symptom Manage.* 2005; 30:80-6⁸⁵.

Estudio de estabilidad física (inspección visual, pH) y química (HPLC) de mezclas de ambos medicamentos a varias concentraciones diluidas en suero fisiológico, acondicionadas en

jeringas de polipropileno y almacenadas a 4, 23 y 37°C durante 192 horas. Todas las mezclas resultaron compatibles en las condiciones estudiadas durante los 8 días de estudio.

45. Negro S, Rendon AL, Azuara ML; et al. Compatibility and stability of furosemide and dexamethasone combined in infusion solutions. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 2006; 56:714-20⁸⁶.

Estudio de estabilidad química (HPLC) de mezclas de furosemida y dexametasona a diferentes concentraciones diluidas en suero fisiológico acondicionadas en jeringas de polipropileno y almacenadas a 4 y 25°C protegidas de la luz. Las mezclas son estables hasta el quinto día de estudio, independientemente de la temperatura de almacenamiento. A partir de ese día, la concentración de los principios activos es menor del 90% y además a los 15 días se observa aparición de turbidez.

46. Negro S, et al. Morphine, haloperidol and hyoscine N-butyl bromide combined in s.c. infusion solutions: Compatibility and stability Evaluation in terminal oncology patients. *Int J Pharm.* 2006; 307:278-84⁸⁷.

Estudio de estabilidad química (HPLC) de mezcla ternaria de morfina, haloperidol y butilescopolamina a diferentes concentraciones diluidas en suero fisiológico y acondicionadas en jeringas de polipropileno conservadas a temperatura ambiente y protegidas de la luz.

Table 1
Drug admixtures assayed at 25 °C

Admixture	Morphine HCl		Haloperidol lactate		Hyoscine N-butyl bromide	
	Dose (mg/day)	C (mg/ml)	Dose (mg/day)	C (mg/ml)	Dose (mg/day)	C (mg/ml)
1	20	1.67	5	0.417	60	5.00
2	20	1.67	7.5	0.625	60	5.00
3	20	1.67	5	0.417	80	6.67
4	20	1.67	7.5	0.625	80	6.67
5	60	5.00	5	0.417	60	5.00
6	60	5.00	7.5	0.625	60	5.00
7	60	5.00	5	0.417	80	6.67
8	60	5.00	7.5	0.625	80	6.67
9	120	10.00	5	0.417	60	5.00
10	120	10.00	7.5	0.625	60	5.00
11	120	10.00	5	0.417	80	6.67
12	120	10.00	7.5	0.625	80	6.67

Los autores concluyen que las mezclas son estables al menos 15 días. Este trabajo incluye un estudio clínico en 21 pacientes a los

que se les administra la mezcla de medicamentos siendo eficaz en el control de los síntomas en 17 de los 21 pacientes y seguro en todos ellos.

47. Wilcock A, et al. Drugs given by syringe drivers: a prospective multicentre survey of palliative care services in the UK. *Palliat Med.* 2006; 20: 661-4⁸⁸.

Encuesta realizada en Reino Unido sobre los infusores en jeringa usados para ICSC.

De las mezclas más frecuentes se indica la referencia del estudio de estabilidad que la avala, en caso de haberla:

Table 3 Most frequent combinations in 328 syringe drivers

Drug combination			Frequency	Laboratory evidence of physical and chemical compatibility, diluent and reference	
Drug 1	Drug 2	Drug 3			
Diamorphine	Midazolam	–	30	Yes	No diluent and WFI ²
Diamorphine	Metoclopramide	–	19	Yes	Diluent unknown ³
Diamorphine	Levomopromazine	–	17	No ⁴	
Diamorphine	Haloperidol	Midazolam	16	No ⁴	
Diamorphine	Haloperidol	–	12	Yes	WFI ^{9,10}
Diamorphine	Cyclizine Lactate	–	10	Yes	WFI ⁹⁻¹⁰
Diamorphine	Levomopromazine	Midazolam	10	No ⁴	
Diamorphine	Glycopyrronium	Midazolam	6	No ⁴	
Diamorphine	Hyoscine hydrobromide	Midazolam	6	No ⁴	
Diamorphine	Haloperidol	Hyoscine butylbromide	5	No ⁴	
Diamorphine	Haloperidol	Metoclopramide	5	No ⁴	
Diamorphine	Metoclopramide	Midazolam	5	No ⁴	
Levomopromazine	Metoclopramide	–	4	No	
Oxycodone	Haloperidol	–	4	Yes	Undiluted, WFI and 0.9% saline ¹¹
Oxycodone	Midazolam	–	4	Yes	Undiluted, WFI and 0.9% saline ¹¹
Diamorphine	Cyclizine Lactate	Midazolam	4	No ⁴	
Diamorphine	Hyoscine butylbromide	–	3	Yes	Diluent unknown ³
Diamorphine	Glycopyrronium	Levomopromazine	3	No ⁴	
Diamorphine	Hyoscine butylbromide	Levomopromazine	3	No ⁴	
Diamorphine	Levomopromazine	Metoclopramide	3	No ⁴	
Oxycodone	Levomopromazine	–	3	Yes	Undiluted, WFI and 0.9% saline ¹¹
Oxycodone	Metoclopramide	–	3	Yes	Undiluted, WFI and 0.9% saline ¹¹

¹Previously reported visually compatible.²⁻⁴
WFI, water for injection.

48. Acín P, et al. Estabilidad de parecoxib en dilución con otros fármacos y administración en perfusión continua IV para el control del dolor postoperatorio. *Rev Soc Esp Dolor.* 2007; 14:185-93⁸⁹.

Estudio que evalúa la estabilidad de parecoxib en un sistema de infusión continua elastomérica portátil IV para 24 horas, en dilución con opiáceos (cloruro mórfico, meperidina o tramadol), antieméticos y suero fisiológico, durante 24 horas; así como, comprobar el resultado analgésico, la aparición de efectos secundarios y el grado de satisfacción de pacientes intervenidos de cirugía mayor susceptibles de tratamiento con dichos fármacos.

Se realizaron varias pruebas mezclando parecoxib, opiáceos, antieméticos y suero fisiológico y se observó su estabilidad durante 24 horas mediante observación visual de la mezcla en repetidas ocasiones. La dilución siempre permaneció estable, clara, sin partículas y transparente; por lo que se decidió utilizar dicha mezcla en el infusor IV para el tratamiento del dolor postoperatorio, siempre bajo la supervisión de un anestesiólogo. Se estudiaron un total de 118 pacientes, el resultado analgésico fue muy bueno en 60 pacientes (50,85%); bueno en 40 (33,90%); regular en 12 (10,17%) y suspendido el tratamiento en 6 (5%) por efectos secundarios. Los efectos secundarios aparecieron en 30 casos (25%), 3 de ellos con interrupción del tratamiento.

49. Barcia E, et al. Tramadol and hyoscine N-butyl bromide combined in infusion solutions: compatibility and stability. Support Care Cancer. 2007; 15:57-62²³.

Estudio de estabilidad física y química de mezclas binarias de tramadol + butilescopolamina diluidas en suero fisiológico y acondicionadas en jeringa de polipropileno a 4 y 25°C durante 15 días. Las mezclas resultan compatibles.

50. Lin FS, Lin TF, Yeh YC, et al: Compatibility and stability of ketorolac tromethamine and morphine hydrochloride in 0.9% sodium chloride injection. Pain Clinic. 2007; 19: 99-103⁹⁰.

Estudio de estabilidad química (HPLC) de mezclas de ambos medicamentos a varias concentraciones en suero fisiológico. Los autores concluyen que las mezclas son estables solo durante tres días a temperatura ambiente, ya que a mayor tiempo los componentes se degradan.

51. Martínez - Gómez MA, et al. Stability studies of binary mixtures of haloperidol and/or midazolam with other drugs for parenteral administration. J Palliat Med. 2007; 10:1306-11⁹¹.

Estudio de estabilidad física (inspección visual) y química (HPLC) de mezclas binarias (haloperidol + escopolamina, haloperidol + morfina, haloperidol + midazolam, midazolam + morfina, midazolam + escopolamina) diluídas en suero fisiológico o suero glucosado al 5%, acondicionadas en infusor y almacenadas a temperatura ambiente, expuestas a luz ambiental durante 15 días.

La mezcla haloperidol + escopolamina es estable solo un día y la mezcla haloperidol + morfina se inestabiliza a partir del 9º día. El resto de las mezclas son compatibles en las condiciones ensayadas.

TABLE 3. REMAINING DOSE (%) OF HALOPERIDOL-SCOPOLAMINE, MIDAZOLAM, AND MORPHINE AND MIXTURES OF MIDAZOLAM WITH SCOPOLAMINE AND MORPHINE IN 5% GLUCOSE AND 0.9% NaCl AND STORED IN INFUSORS FOR 15 DAYS AT 24°C UNDER EXPOSURE TO LIGHT

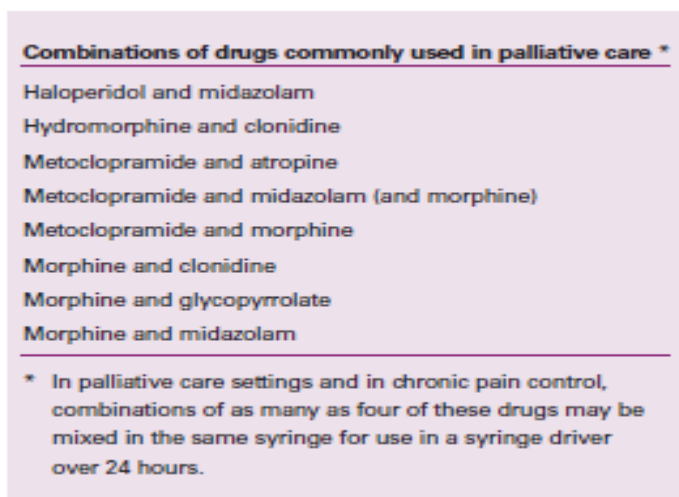
Mixture–drug components		Remaining dose (%)	
		G	NaCl
(1) Haloperidol	0.83 mg/mL	96.7 ± 0.5	46.0 ± 0.5
Scopolamine	6.67 mg/mL	102 ± 1	101.2 ± 0.7
(2) Haloperidol	0.30 mg/mL	90.1 ± 0.5	87.5 ± 0.7
Morphine	1.20 mg/mL	97.0 ± 0.19	94.5 ± 0.1
(3) Haloperidol	0.21 mg/mL	101 ± 1	104 ± 2
Midazolam	0.63 mg/mL	98.0 ± 0.6	100 ± 2
(4) Midazolam	0.15 mg/mL	99.5 ± 1.8	97.1 ± 0.4
Morphine	0.30 mg/mL	101 ± 1	102 ± 1
(5) Midazolam	0.31 mg/mL	101 ± 1	99 ± 2
Scopolamine	1.25 mg/mL	98.8 ± 1.8	102 ± 1

52. Negro S, et al. Compatibility and stability of tramadol and dexamethasone in solution and its use in terminally ill patients. *J Clin Pharm Ther.* 2007; 32:441-422.

Estudio de estabilidad química (HPLC) de mezclas a varias concentraciones de tramadol + dexametasona en suero fisiológico acondicionadas en jeringa de polipropileno y conservadas durante 5 días a temperatura ambiente. Los autores concluyen que la mezcla es compatible.

53. Murney P. To mix or not to mix - Compatibilities of parenteral drug solutions. *Aust Prescr.* 2008; 31:98-101⁹².

Boletín informativo sobre los riesgos a tener cuando se mezclan medicamentos parenterales, con algunos ejemplos sobre compatibilidades e incompatibilidades ampliamente usadas en la práctica clínica, aunque no incluye referencias que permitan evaluar si estas recomendaciones se sustentan en estudios de calidad sobre estabilidad de las mezclas.



54. Salmerón-García A, et al, Development of an LC-DAD method for analysis of dexketoprofen, tramadol, and haloperidol. Study of the stability of mixtures used for patient-controlled analgesia. *Chromatographia*. 2008; 68:767-72⁹³.

Estudio de estabilidad física (inspección visual de cambio de color, precipitación o turbidez) y química (HPLC) de mezclas ternarias de dexketoprofeno + tramadol + haloperidol a una concentración concreta (2,5mg/l dexketoprofeno + 5 mg/ml tramadol + 0,05 mg/ml haloperidol) diluídas en suero fisiológico o glucosado, acondicionadas en bolsas de poliolefinas (Viaflo) y conservadas a distintas combinaciones de temperatura (congelado a -20°C, refrigerado a 4°C, a temperatura ambiente) y exposición a la luz.

Todas las mezclas resultan física y químicamente estables

durante 30 días.

55. Athanasopoulos A, et al. Long-term stability of tramadol chlorhydrate and metoclopramide hydrochloride in dextrose 5% polyolefin bag at 4°C. *J Oncol Pharm Practice*. 2009; 15:195-200⁹⁴.

Estudio de estabilidad química (HPLC) de mezclas de tramadol + metoclopramida en suero glucosado al 5% acondicionadas en bolsas de poliolefina y conservadas a 4°C durante 32 días. Los autores concluyen que la mezcla es compatible.

56. Canann D, Tyler LS, Barker B and Condie C. Visual compatibility of i.v. medications routinely used in bone marrow transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm*. 2009; 66:727-9⁹⁵.

Estudio de compatibilidad mediante inspección visual de mezclas de medicamentos usados habitualmente en trasplante de progenitores hematopoyéticos, simulando administración en Y.

Primary Drug and Rate	Secondary Drug and Rate	Incompatibility Observed
Acyclovir sodium, 100 mL/hr	Cyclosporine, 100 mL/hr	Needlelike crystals resembling spokes on a wheel
Acyclovir sodium, 100 mL/hr	Dexamethasone sodium phosphate, 2.5 mL/min	None
Acyclovir sodium, 100 mL/hr	Diphenhydramine hydrochloride, 1 mL/min	Cloudy upon mixing in the line, no crystals
Acyclovir sodium, 100 mL/hr	Droperidol, 2 mL/min	None
Acyclovir sodium, 100 mL/hr	Fentanyl, 2 mL/min	None
Acyclovir sodium, 100 mL/hr	Gentamicin sulfate, 10 mL/30 min	Thick white paste, clogged filter
Acyclovir sodium, 100 mL/hr	Granisetron hydrochloride, 2 mL/min	Needlelike crystals on perimeter of filter
Acyclovir sodium, 100 mL/hr	Heparin sodium, 3 mL/min	None
Acyclovir sodium, 100 mL/hr	Metoclopramide hydrochloride, 2 mL/min	Fine layer of crystals with large clump
Acyclovir sodium, 100 mL/hr	Nalbuphine hydrochloride, 1 mL/min	None
Cyclosporine, 100 mL/hr	Meropenem, 100 mL/hr	None
Levofloxacin, 100 mL/hr	Hydromorphone hydrochloride, 2 mL/min	None
Levofloxacin, 100 mL/hr	Magnesium sulfate, 50 mL/hr	None
Levofloxacin, 100 mL/hr	Potassium chloride, ^a 100 mL/hr	None
Meropenem, 100 mL/hr	Gentamicin sulfate, 30 mg/mL	None
Potassium chloride, ^b 100 mL/hr	Gentamicin sulfate, 30 mg/mL	None
Vancomycin hydrochloride, 125 mL/hr	Hydromorphone hydrochloride, 2 mL/min	None

^a40 meq diluted with 0.9% sodium chloride injection.

^b20 meq in 5% dextrose injection and 0.45% sodium chloride injection.

57. González-Valdivieso J, et al. Estabilidad de haloperidol-butilescolamina-midazolam en sistemas de infusión continua de 24 horas. *Medicina Paliativa*. 2009; 16:78-83⁹⁶.

Estudio de estabilidad de la mezcla ternaria haloperidol-butilescolamina-midazolam para establecer su validez terapéutica. Se estudiaron mezclas ternarias de haloperidol, butilescolamina, y midazolam, utilizando como vehículo

glucosa 5%, a concentraciones de 0,2 y 0,8 mg/ml para haloperidol. Para los otros dos componentes la concentración (1,2 mg/ml) permaneció invariable. El estudio se realizó bajo condiciones asépticas, a temperatura ambiente, sin fotoprotección, por duplicado y durante un periodo de 84 horas. Como criterios de compatibilidad física: cambio de color, aparición de opalescencia, variación de peso y pH. La estabilidad química de los componentes se evaluó mediante HPLC. Como parámetro de validez clínica se empleó el T90, considerando para su cálculo el valor obtenido al interpolar el límite inferior del intervalo de confianza del 95% de la recta representativa de la cinética lineal, para una concentración del 90% de la concentración inicial de los componentes. Los valores de las concentraciones de los componentes se ajustaron a una cinética de orden uno. El valor de T90 obtenido no fue inferior a 72 horas en las mezclas estudiadas. Durante las 84 horas que duró el ensayo ninguna de las mezclas presentó cambio de color, aparición de opalescencia, variación de peso ni de pH. Los autores concluyen que las mezclas intravenosas a las concentraciones estudiadas de haloperidol (hasta 0,8 mg/ml), butilescopolamina (1,2 mg/ml) y midazolam (1,2 mg/ml), preparadas en glucosa 5%, en sistemas de infusión elastoméricos portátiles, son físicamente compatibles y químicamente estables durante al menos 72 horas.

58. Hines S, Pleasance S. Compatibility of an injectable high strength oxycodone formulation with typical diluents, syringes, tubings, infusión bags and drugs for potential co-administration. *EJHP Practice*. 2009; 15:32-8⁹⁷.

Estudio de estabilidad física (inspección visual, pH) y química (HPLC) de oxicodona en varios diluyentes y materiales de acondicionamiento, así como mezclado con otros medicamentos de uso habitual en CP. Las mezclas se estudiaron durante 24 horas conservadas a 25°C. Resultan todas compatibles excepto la mezcla con ciclizina.

Table 7: Compliance with the acceptance criteria relating to the content of oxycodone hydrochloride and co-administered drug in combinations of oxycodone hydrochloride injection 50 mg/mL and drug stored at 25°C

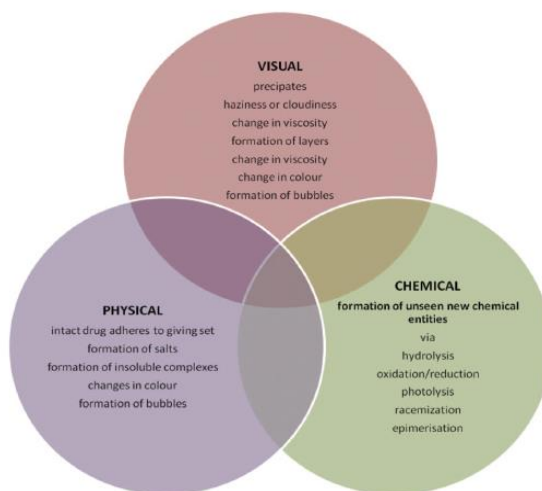
Co-administered drug	Time (hours)	Oxycodone hydrochloride content of solution			Co-administered drug content of solution		
		High-dose combination	Low-dose combination		High-dose combination	Low-dose combination	
Diluent		-	Diluted in 0.9% sodium chloride	Diluted in WFI	-	Diluted in 0.9% sodium chloride	Diluted in WFI
Hyoscine butylbromide	6	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	24	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Dexamethasone sodium phosphate	6	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	24	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Haloperidol	6	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	24	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Midazolam hydrochloride	6	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	24	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Hyoscine hydrobromide	6	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	24	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Metaclopramide hydrochloride	6	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	24	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Levomepromazine hydrochloride	6	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	24	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Cyclizine lactate*	6	✓	-	✓	✓	-	✓
	24	✓	-	✓	✓	-	✓
Glycopyrronium bromide	6	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	24	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Ketamine hydrochloride	6	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	24	✓	✓	✓	✓	✓	✓

*1 mL cyclizine lactate used for high-dose volumes based on results from Table 4; high-dose combination: a solution containing the maximum recommended daily dose of the co-administered drug plus 10 mL of oxycodone hydrochloride injection (50 mg/mL); low-dose combination: a solution containing 50% of the volume containing the maximum daily dose of the co-administered drug plus 5 mL of oxycodone hydrochloride injection (50 mg/mL) diluted to 17 mL with saline or WFI.
WFI: Water For Injections.
✓ indicates that the solution stored as indicated met the acceptance criteria.

59. Rose M, Currow DC. The Need for Chemical Compatibility Studies of Subcutaneous Medication Combinations Used in Palliative Care. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2009; 23:223-30⁹⁸.

En este artículo se hace una reflexión sobre el significado de palabras como estabilidad y compatibilidad y se describen los posibles efectos que pueden afectarlas. También se citan algunos trabajos que han llevado a cabo estudios de este tipo en el campo de los CP. Los autores concluyen que son necesarios más estudios experimentales con suficiente calidad metodológica.

FIGURE 1. The potential overlap between physical, visual, and chemical incompatibility. (Adapted from Trissel [1990].¹⁴)



60. Haloperidol 0.416-mg/mL, hyoscine 4.9-mg/mL, and tramadol 16.67-mg/mL in 0.9% sodium chloride injection. *IJPC*. 2010; 14:5⁹⁹.

Descripción de una formulación que mezcla haloperidol, butilescopolamina y tramadol y demuestra su estabilidad durante 30 días a temperatura ambiente, 9 días refrigerado o 45 días congelado.

61. Kanji S, et al. Systematic review of physical and chemical compatibility of commonly used medications administered by continuous infusion in intensive care units. *Crit Care Med*. 2010; 38:1890-8¹⁰⁰.

Revisión sistemática sobre la compatibilidad física y química de medicamentos habitualmente usados en cuidados intensivos para conocer la posibilidad de administración en Y.

El tiempo de estabilidad mínimo estudiado para la administración en Y se considera insuficiente para extrapolar los resultados para la ICSC, por lo que no se incluyen los resultados en el análisis posterior salvo en lo relativo a la documentación de incompatibilidad.

TABLE 2. STABILITY DATA OF TRAMADOL-HALOPIRIDOL-HYOSCINE N-BUTYLBROMIDE (ADMIXTURES 1-9) EXPRESSED AS A PERCENTAGE FROM INITIAL VALUES

Admixture	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Tramadol HCL</i> (mg/mL)	8.33	8.33	8.33	8.33	8.33	8.33	8.33	8.33	8.33
<i>Haloperidol lactate</i> (mg/mL)	0.208	0.416	0.624	0.208	0.416	0.624	0.208	0.416	0.624
<i>Hyoscine N-butylbromide</i> (mg/mL)	3.3	3.3	3.3	4.9	4.9	4.9	6.67	6.67	6.67
<i>Tramadol HCL</i>									
0 days	100.5	103.5	100.3	103.9	102.1	99.6	105.2	100.9	102.9
5 days	102.0	102.8	99.9	102.3	101.0	98.5	99.4	99.2	104.2
7 days	102.7	102.8	103.5	103.7	99.2	100.9	101.4	100.9	101.8
15 days	103.8	103.8	99.5	102.6	101.4	102.5	100.4	100.6	103.7
<i>Haloperidol lactate</i>									
0 days	104.4	102.1	103.6	105.1	105.7	103.4	102.4	102.1	99.2
5 days	102.4	99.1	103.9	103.5	105.4	99.4	103.1	98.6	98.8
7 days	96.3	102.4	98.4	104.2	100.6	98.7	99.1	100.9	103.3
15 days	93.5	99.9	100.7	101.1	99.8	100.4	102.1	98.8	95.7
<i>Hyoscine N-butylbromide</i>									
0 days	101.5	102.7	99.4	99.3	100.4	98.6	103.9	100.7	98.5
5 days	100.1	101.7	100.8	100.3	101.2	98.1	96.6	98.1	100.9
7 days	101.8	99.7	98.2	100.6	99.1	94.9	97.0	96.8	97.4
15 days	97.8	99.7	99.3	98.8	97.4	93.8	99.0	92.1	92.2

63. Pérez Juan E, et al. Compatibilidad visual y física de la furosemida en mezclas intravenosas para perfusión continua. *Enferm Intensiva*. 2010; 21:96-103³⁶.

Estudio de compatibilidad física de la furosemida en mezclas parenterales. Se procedió a mezclar la furosemida con 12 fármacos a proporción 1:1 obteniendo un total de 40 muestras evaluándose a distintos tiempos (minutos 0-15-30-60-120) las siguientes variables: pH de la mezcla, determinación de cambios en el color, turbidez y precipitación. Para ello se emplearon métodos de observación visuales, medición del pH y absorción por espectrofotometría a 450-620 nm. Resultados: Se realizaron un total de 40 muestras, 13 simples, 12 dobles y 15 triples. Fueron compatibles aquellas mezclas que no presentaron cambios físicos, variación en el pH y cambios en los valores de absorbancia. Los autores concluyen que la furosemida es compatible físicamente con las soluciones de bicarbonato, heparina, insulina, morfina, nitroglicerina, nimodipino y tiopental e incompatible con amiodarona, cisatracurio, haloperidol, midazolam y urapidil.

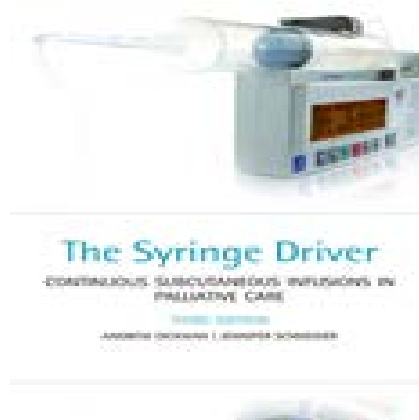
64. Cabrera J, et al. Estabilidad y compatibilidad de la mezcla de tramadol, ketorolaco, metoclopramida y ranitidina para perfusión intravenosa. *Farm Hosp*. 2011; 35:80-3³⁸.

Estudio de estabilidad física (inspección visual) y química (HPLC) de una mezcla que contiene los cuatro componentes indicados en el título en suero fisiológico, a temperatura ambiente durante 48

horas. Los autores concluyen que la mezcla es compatible.

65. Dickman A, et al. The Syringe Driver. Continuous subcutaneous infusions in palliative care. Third Edition. New York: Oxford University Press; 2011¹⁰¹.

Se trata de un libro editado por primera vez en 2002 y consultada su tercera edición (existe una edición posterior, de 2016, que no se ha consultado). Contiene una compilación de monografías de medicamentos usados en CP y algunas tablas de compatibilidad de mezclas de medicamentos para su uso en ICSC mediante infusión continua en jeringa (método habitual de infusión subcutánea en los países anglosajones). Se consultan las referencias para incluir la información relevante para nuestro proyecto.



66. Loyd A. Morphine 6-mg/mL, haloperidol 0.5-mg/mL, and hyoscine 6-mg/mL infusion. International journal of pharmaceutical compounding. 2011; 15:6;504¹⁰².

Ficha de elaboración de una mezcla con los componentes citados en el título, a la que se le dan 15 días de estabilidad, aunque no se aportan detalles de los métodos utilizados para establecer esta estabilidad.

67. Al-Tannak NF, et al. A stability indicating assay for a combination

of morphine sulphate with levomepromazine hydrochloride used in palliative care. *J Clin Pharm Ther.* 2012; 37:71-3⁴⁰.

Estudio de estabilidad química HPLC de mezclas a varias concentraciones de morfina + levomepromacina en agua acondicionadas en jeringas de polipropileno y conservadas a 4°C protegidas de la luz, a temperatura ambiente (22°C) expuestas a luz natural y a 37°C expuestas a luz artificial. Los autores concluyen que mientras que la morfina permanece estable en estas condiciones, la levomepromazina se degrada, a mayor velocidad cuanto mayor es la temperatura de almacenamiento. La concentración de levomepromacina va disminuyendo correlativamente con la aparición de su producto de degradación (sulfóxido) y también se aprecian cambios físicos (color).

68. Destro M, et al. Physical compatibility of binary and ternary mixtures of morphine and methadone with other drugs for parenteral administration in palliative care. *Support Care Cancer.* 2012; 20:2501-9³⁹.

Estudio de estabilidad física (inspección visual para identificar la presencia de turbidez, precipitación, formación de gas o cambio de color, medición de pH mediante pHmetro) y química (HPLC) de la mezcla morfina – ketorolaco a diferentes concentraciones, diluidas en suero fisiológico, acondicionadas en jeringa de polipropileno y conservadas a 25°C protegidas de la luz.

También se realiza estudio de estabilidad física (inspección visual para identificar la presencia de turbidez, precipitación, formación de gas o cambio de color, medición de pH mediante pHmetro) de mezclas binarias (metadona – ketorolaco) y ternarias (morfina – ketorolaco – haloperidol/ dexametasona/ metoclopramida/ butilescopolamina) preparadas en las mismas condiciones que la mezcla anterior.

Los autores concluyen que las mezclas de morfina – ketorolaco es químicamente estable durante 48 horas. Estas mezclas son

compatibles únicamente a bajas concentraciones y el orden de mezclado debe ser riguroso (la morfina ha de añadirse lo último).

Las mezclas con metadona – ketorolaco son físicamente estables durante 48 horas, se forma un precipitado al mezclar ambos componentes, pero este se disuelve cuando se le añade el diluyente. Sería necesario realizar un estudio de estabilidad química de esta mezcla para completar la información.

Las mezclas ternarias son físicamente estables, pero no se ha establecido su compatibilidad química.

69. Foinard A, et al. Impact of physical incompatibility on drug mass flow rates: example of furosemide-midazolam incompatibility. *Ann Intensive Care*. 2012; 2:28-32¹⁰³.

Estudio del impacto de la incompatibilidad de la mezcla de medicamentos sobre la infusión del mismo a través de un filtro. Se utiliza una mezcla conocida como inestable y se demuestra la misma a pesar de no haber partículas visibles debido a que el flujo se ve enlentecido por la retención de partículas subvisibles en el filtro.

70. Valle A, Mesa F, Treglia A. Compatibilidad entre fármacos para su uso en infusores elastoméricos por vía subcutánea. *Rev Méd Urug*. 2012; 28: 77-8¹⁰⁴.

Estudio en el que se realiza una prueba de compatibilidad entre los fármacos de uso subcutáneo más utilizados en la Unidad de Cuidados Paliativos del Servicio de Oncología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas (tabla 1).

Tabla 1. Compatibilidad de fármacos subcutáneos

	Halo	Tram	Levo	Furo	Rani	Mida	Morf	Meto	Hios	Clor
Halo		Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Trama	Si		Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Levo	Si	Si		No	No	Si	Si	Si	Si	Si
Furo	No	No	No		Si	No	No	No	No	No
Rani	Si	Si	No	Si		No	Si	Si	Si	Si
Mida	Si	Si	Si	No	No		Si	Si	Si	Si
Morf	Si	Si	Si	No	Si	Si		Si	Si	Si
Meto	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si		Si	Si
Hios	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si		Si
Clor	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	

Halo: haloperidol; Trama: tramadol; Levo: levomepromazina; Furo: furosemide; Rani: ranitidina; Mida: midazolam; Morf: clorhidrato morfina 1%; Meto: metoclopramida; Hios: butilioscina; Clor: clorpromazina.

Furosemida precipita con la mayoría de los fármacos utilizados y ranitidina no puede combinarse con levomepromazina ni con midazolam. El resto de las combinaciones son estables y facilitan el abordaje de los síntomas más frecuentemente encontrados en nuestra práctica clínica.

Cabe destacar que también es de amplio uso en nuestra unidad la dexametasona por vía subcutánea. Únicamente puede mezclarse con clorhidrato de morfina a 1%, ya que con el resto de los fármacos precipita, provocando irritación local a nivel del tejido subcutáneo, por lo cual siempre la administramos por una vía subcutánea independiente.

71. Fernández-Campos F, et al. Stability studies of binary and ternary mixtures containing morphine, midazolam, levomepromazine and hyoscine butylbromide for parenteral administration. *J Pharm Pharmacol.* 2013; 65:379–89⁴¹.

Estudio de estabilidad física (pH, cambio de color, aparición de gas y/o precipitado) y química (HPLC) de cuatro mezclas de medicamentos (1 binaria, morfina – midazolam, y tres mezclas de tres medicamentos) diluidas en suero fisiológico y acondicionadas en infusor elastomérico conservadas a temperatura ambiente y

refrigeradas y en diferentes condiciones de exposición a la luz.

Table 1 Mixtures, storage conditions and doses

Mixture	Storage condition	n	Drug	Dose (mg)
M1	25°C light	3	Morphine	30
	25°C dark	3	Midazolam	45
	4°C dark	3		
M2	25°C light	3	Morphine	60
	25°C dark	3	Midazolam	90
	4°C dark	3	Levomepromazine	150
M3	25°C light	3	Morphine	120
	25°C dark	3	Midazolam	300
	4°C dark	3	Levomepromazine	600
M4	25°C light	3	Morphine	30
	25°C dark	3	Midazolam	30
	4°C dark	3	Hyoscine butylbromide	80

Conclusiones: las mezclas que contienen levomepromazina se degradan rápidamente y las mezclas que contienen morfina a alta concentración pueden precipitar cuando se conservan refrigeradas.

72. Knudsen L, et al. Physicochemical compatibility of commonly used analgesics and sedatives in the intensive care medicine. *Eur J Hosp Pharm.* 2014; 21:161-6¹⁰⁵.

Estudio de estabilidad física (inspección visual y fotométrica) y química (HPLC) de mezclas de medicamentos con clonidina, ácido hidroxibutírico, ketamina, lormetazepam, midazolam, piritramida y sufentanilo en suero fisiológico durante 7 días. Las mezclas de ácido hidroxibutírico con ketamina, midazolam o piritramida son incompatibles, así como la mezcla de clonidina con sufentanilo. Las otras parejas estudiadas resultan estables.

La información obtenida mediante esta búsqueda bibliográfica fue evaluada y publicada en el VI Congreso de Atención Sanitaria al Paciente Crónico (Figura 19).

CALIDAD DE LA EVIDENCIA SOBRE LA

ESTABILIDAD DE LAS MEZCLAS DE

FÁRMACOS PARA INFUSIÓN SUBCUTÁNEA



M. Espinosa Bosch⁽¹⁾, B. Mora Rodríguez⁽³⁾, A. Luna Higuera⁽²⁾, J. Sierra Sánchez⁽³⁾, E. Chamorro De Vega⁽⁴⁾, J. Cotrina Luque⁽⁴⁾

(1) UGC de Farmacia. Hospital Regional Universitario de Málaga (Málaga)

(2) UGC de Farmacia. Hospital Comarcal de la Axarquía. Vélez-Málaga (Málaga)

(3) UGC de Farmacia. Hospital General de Jerez de la Frontera (Cádiz)

(4) UGC de Farmacia. Complejo Hospitalario Virgen del Rocío. (Sevilla)

OBJETIVOS

Evaluar la calidad de la evidencia disponible acerca de la estabilidad y compatibilidad de las mezclas de fármacos para infusión subcutánea en Cuidados Paliativos.

MATERIAL Y MÉTODO



RESULTADOS

Se identifican 41 mezclas de fármacos (ver tablas y gráfico)

EVIDENCIA	CALIDAD	ALTA
MEZCLA	COMPATIBILIDAD	
Morfina – midazolam	SI	
Butilscopolamina–haloperidol		
Butilscopolamina – tramadol		
Haloperidol – tramadol		
Escopolamina – midazolam		
Escopolamina – haloperidol	NO	
Haloperidol – dexametasona		
Midazolam – dexametasona		
Furosemida – metoclopramida		

EVIDENCIA	CALIDAD	MEDIA
MEZCLA	COMPATIBILIDAD	
Morfina – butilscopolamina	SI	
Morfina – haloperidol		
Morfina – dexametasona		
Oxicodona – butilscopolamina		
Oxicodona – haloperidol		
Oxicodona – midazolam		
Oxicodona – dexametasona		
Oxicodona – metoclopramida		
Butilscopolamina – midazolam		
Haloperidol – midazolam		
Haloperidol – metoclopramida		
Midazolam – metoclopramida		
Dexametasona – tramadol		
Fentanilo – midazolam		
Metoclopramida – tramadol		
Escopolamina – morfina	NO	
Levomepromazina – oxicodona		
Dexametasona – metoclopramida		
Octreotido – haloperidol		

EVIDENCIA	CALIDAD	BAJA
MEZCLA	COMPATIBILIDAD	
Morfina – metoclopramida	SI	
Butilscopolamina – dexametasona		
Butilscopolamina–metoclopramida		
Midazolam – tramadol		
Escopolamina – levomepromazina		
Escopolamina – tramadol		
Levomepromazina – midazolam		
Levomepromazina – morfina		
Octreotido – morfina		
Octreotido – oxicodona		
Furosemida – morfina		
Furosemida – haloperidol		
Furosemida – dexametasona		

CONCLUSIONES

La evidencia disponible acerca de la estabilidad y compatibilidad de las mezclas de fármacos para infusión subcutánea es media o baja en la mayoría de los casos.

Se requieren estudios de estabilidad química y física en condiciones similares a la práctica habitual para mejorar el uso de los medicamentos y la seguridad de los pacientes.



Figura 19. Comunicación al VI Congreso de Atención Sanitaria al Paciente Crónico.

Durante la realización de este proyecto de investigación se han ido incorporando nuevas publicaciones al respecto, de las cuáles cabe destacar las siguientes:

1. Chen F, et al. Stability of an epidural analgesic admixture containing butorphanol tartrate and ropivacaine hydrochloride. Eur J Hosp Pharm. 2015; 22:7-11¹⁰⁶.

Estudio de estabilidad física (inspección visual, pH) y química (HPLC) de mezclas de butorfanol + ropivacaína diluidas en suero fisiológico y acondicionadas en bolsa de poliolefinas. Se almacenaron durante 15 días a 4°C y a temperatura ambiente. Los autores concluyen que la combinación es compatible.

2. Matoses – Chirivella C, Rodriguez – Lucena FJ, Sanz – Tamargo G, et al. Administración de medicamentos por vía subcutánea en cuidados paliativos. Farm Hosp. 2015; 39:71-9¹⁰⁷.

Guía que recopila la información disponible en la bibliografía para el personal sanitario sobre la administración de medicamentos por vía subcutánea en pacientes de CP de la Unidad de Hospitalización a Domicilio. Contiene una tabla resumen de 65 fármacos mediante la revisión de los informes técnicos de los laboratorios fabricantes y de otra literatura publicada por organizaciones científicas, además de la búsqueda bibliográfica en Pubmed® y Micromedex®. Contiene información sobre compatibilidad de mezclas en cada medicamento, como, por ejemplo:

Principio activo Presentación comercial*	Indicación	Farmacología y Administración	Compatibilidad	Observaciones
DEXAMETASONA Fortecortin amp 4mg/1ml	Dolor Diarrea Anorexia - Anorexia	Dosis: 2-16mg/2-8h.	Cloruro sódico Tramadol	<ul style="list-style-type: none"> ● Incompatible con Midazolam y Haloperidol. Evitar mezclar con otros fármacos, es irritante y puede cristalizar al mezclarse. Si fuese necesario utilizar un gran volumen de diluyente. ● Administrar lentamente para evitar dolor; se prefiere la infusión SC. El tiempo de infusión del bolo es de 15 minutos. ● Puede ser irritante, por ello diluir previamente con APl o SGE.
Fortecortin amp 4mg/5ml	Compresión medular Obstrucción intestinal			<ul style="list-style-type: none"> - Misma dosis SC que dosis oral. - De acción prolongada y puede administrarse como dosis única diaria en bolo SC por la mañana, evitando el riesgo de insomnio y supresión adrenal. No dar más de 1mg en dosis única.
Fortasemil Contiene sulfato				

3. Dickman A, et al. Identification of drug combinations administered by continuous subcutaneous infusion that require analysis for compatibility and stability. BMC Palliat Care. 2017; 16:22⁴⁶.

Encuesta a farmacéuticos de Reino Unido dedicados a los CP acerca de las mezclas de medicamentos utilizadas o que pudieran ser utilizadas para su administración por ICSC. Se identifican múltiples combinaciones posibles. A continuación, mediante un método Delphi se priorizan las 5 más interesantes que deben ser analizadas:

Table 3 Top 5 combinations identified by consensus from the e-Delphi study

Combination			Mean rank score
Drug 1	Drug 2	Drug 3	
Alfentanil	Hyoscine butylbromide	Octreotide	4.46
Oxycodone	Hyoscine butylbromide	Octreotide	6.00
Oxycodone	Glycopyrronium	Midazolam	6.53
Morphine	Dexamethasone	Ranitidine	8.33
Oxycodone	Ketamine	Levomepromazine	9.13

4. Estan-Cerezo G, et al. Revisión de la estabilidad química del ondansetrón con otros medicamentos en mezclas de administración parenteral. *Farm Hosp.* 2017; 41:625-9¹⁰⁸.

Revisión bibliográfica de estudios sobre estabilidad de preparaciones de ondansetrón sólo o mezclado con otros medicamentos parenterales.

Los autores concluyen que las mezclas son compatibles con 15 medicamentos e incompatibles con otros 38 medicamentos. El artículo dispone de una extensa tabla con esta información detallada.

5. Baker J, et al. The current evidence base for de feasibility of 48-hour continuous subcutaneous infusions (CSCIs): A systematically-structured review. *PLoS ONE.* 2018; 13:e0194236¹⁰⁹.

Revisión sistemática que incluye 21 estudios empíricos, sobre 32 combinaciones posibles entre 24 medicamentos diferentes a diferentes concentraciones. La mayoría de las combinaciones son estables siendo el midazolam el medicamento que más problemas

de estabilidad aporta.

6. Sanogo S, et al. Validation of RP-HPLC method to assess the compatibility of metoclopramide and midazolam intravenous mixture used in patients with cancer. Eur J Hosp Pharm. 2019; 26:323-8¹¹⁰

Estudio de estabilidad física (inspección visual, pH) y química (HPLC) de la mezcla de metoclopramida y midazolam diluida en suero fisiológico en bolsas de polietileno, conservadas a temperatura ambiente y no protegidas de la luz. Las concentraciones evaluadas fueron 0,02 – 0,04, 0,06 – 0,12 y 0,12 – 0,27 mg/ml de metoclopramida y midazolam respectivamente. Las mezclas permanecen estables durante los 15 días de estudio.

II.6.3. TERCERA FASE. Análisis la estabilidad química y física de las mezclas identificadas y de las que no existen suficientes datos en la literatura científica.

En el estudio de estabilidad química, se han preparado mezclas binarias de diferentes fármacos a diferentes concentraciones y en diferentes condiciones de almacenamiento, para evaluar en el tiempo su estabilidad. El estudio de estabilidad de una mezcla forma parte de un trabajo minucioso que nos va a permitir determinar si esa mezcla cumple los requisitos para poder llevarse a cabo y poder suministrarse en los centros sanitarios. El factor más importante a tener en cuenta es el tiempo; días que esa mezcla permanece estable sin que se alteren sus condiciones fisico-químicas. Para ello una vez preparada la mezcla, es analizada mediante un cromatógrafo HPLC, con el que se obtiene el área de pico que ofrece la mezcla, frente al tiempo de retención de la misma y se procede al estudio en días sucesivos, observando hasta que día la concentración de la misma permanece inalterada, pudiendo concluir por tanto que esa mezcla puede ser inyectada hasta el día en el que su concentración comience a disminuir o aparezcan productos de

degradación. Las muestras se han preparado por triplicado y se han almacenado a dos temperaturas (25°C y 37°C).

La técnica de medida ha sido la cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (HPLC).

En los análisis de las muestras se han empleado los siguientes instrumentos:

- ✓ Cromatógrafo Agilent Technologies, modelo 1220 Infinity LC, formado por los siguientes componentes:
 - Bomba isocrática (presión máxima 600 bar)
 - Válvula de inyección manual 20 µl
 - Detector UV-VIS de longitud de onda variable
 - Columna: Zorbax Eclipse XDB-C18, 4,6 x 250 mm (5µm)
 - PC HP Pro 3010 Desktop VN934EA
- ✓ Cromatógrafo Shimadzu LC-6A Liquid Chromatograph que consta de:
 - Bomba isocrática de doble pistón
 - Válvula de inyección manual 20 µl
 - Detector Shimadzu SPD-6^a UV Spectrophotometric Detector
 - Columna: LiChroCART 250-4, LiChrospher 100, PP-18e (5 µm)
 - Integrador Shimadzu C-R6A Chromatopac

Los análisis se llevaron a cabo según las recomendaciones para el diseño de estudios de estabilidad de preparaciones farmacéuticas hospitalarias emitidas por la Sociedad Francesa de Farmacia Clínica

En la tabla 10 se exponen los distintos fármacos empleados para preparar las diferentes mezclas, todas ellas preparadas en suero fisiológico (solución estéril 0,9% NaCl):

Fármaco	Concentración	Comercializado por
Morfina hidrocloruro	Solución inyectable 20 mg/mL	B. Braun medical S.A.
Furosemida	Solución inyectable 20 mg/2mL	Fresenius Kabi España S.A.
N- butilbromuro de hioscina	Solución inyectable 20 mg/mL	Boehringer Ingelheim España S.A.
Midazolam	Solución inyectable 10 mg/mL	Normon
Haloperidol	Solución inyectable 5 mg/mL	Laboratorio Dr. Esteve S.A.
Ondansetrón	Solución inyectable 2 mg/mL	Fresenius Kabi España S.A.

Tabla 10. Fármacos empleados en el estudio.

Las mezclas de fármacos y las concentraciones de los mismos a los que se ha medido la estabilidad se exponen en la tabla 11, todas ellas preparadas por triplicado en infusores elastoméricos, protegidas de la luz y almacenadas a diferentes temperaturas (25°C y 37°C) respectivamente. La elección de las concentraciones se realiza en base a las respuestas recibidas en la fase de la encuesta, de modo que representa el rango de dosis más habitual utilizado en la práctica clínica:

Mezcla	Concentraciones (mg/ml – mg/ml)		
Morfina-Furosemida	3 mg/ml – 2 mg/ml	1 mg/ml – 0,6 mg/ml	
Midazolam-Furosemida	0,3 mg/ml – 0,6 mg/ml	0,3 mg/ml – 0,7 mg/ml	0,35 mg/ml – 0,6 mg/ml
N-butilbromuro de hioscina-Furosemida	2 mg/ml – 2 mg/ml	1 mg/ml – 0,6 mg/ml	0,6 mg/ml – 0,6 mg/ml
Morfina-Haloperidol	0,8 mg/ml – 0,15 mg/ml	1,6 mg/ml – 0,15 mg/ml	3 mg/ml – 0,3 mg/ml
Haloperidol-Ondansetrón	0,15 mg/ml – 0,25 mg/ml	0,3 mg/ml – 0,4 mg/ml	

Tabla 11. Mezclas de fármacos estudiadas.

En la siguiente tabla 12 se exponen las condiciones de operación mediante cromatografía líquida para cada una de las mezclas:

Mezcla	Volumen inyección (µl)	Fase móvil	Velocidad de flujo (ml/min)	λ (nm)	T _{registro} (min)
Morfina-Furosemida	20	Acetonitrilo:agua (40:60, v/v)	1,5	235	5
Midazolam-Furosemida	20	Acetonitrilo:agua (80:20, v/v)	1,5	235	5
N-butilbromuro de hioscina-Furosemida	20	Acetonitrilo:agua (80:20, v/v)	1,5	220	5
Morfina-Haloperidol	20	Metanol:KH ₂ PO ₄ 0,05 M, ajustado a pH 3 con H ₃ PO ₄ (60:40, v/v)	1,0	254	12
Haloperidol-Ondansetron	20	Metanol:KH ₂ PO ₄ 0,05 M, ajustado a pH 3 con H ₃ PO ₄ (60:40, v/v)	1,0	254	8

Tabla 12. Condiciones de operación.

Preparación de las muestras y patrones

A partir de las ampollas de cada uno de los fármacos, el día 0 de estudio se prepara cada una de las mezclas de las concentraciones expresadas en la tabla tomando una alícuota de las mismas y diluyendo con NaCl 0,9%.

A partir de estas mezclas se preparan los patrones por dilución adecuada de las mismas, los cuales se dividen en porciones cada uno de ellos y se almacenan en tubos Eppendorf que se congelan hasta el día de su uso.

Cada una de las mezclas preparadas y expresadas en la tabla, se dividen en tres infusores y en vidrio y se conservan a la temperatura deseada (25°C ó 37°C) en una estufa bacteriológica y de cultivo J.P. Selecta.

Cada día de estudio se inyecta en el cromatógrafo, una solución de NaCl 0,9% como blanco. Tanto los patrones como las muestras se inyectan por triplicado en el cromatógrafo para la obtención de los diferentes cromatogramas. Se ha empleado el programa STATGRAPHICS Centurion para la obtención de los distintos estadísticos en cada una de las muestras estudiadas.

Los patrones que se han preparado a partir de las diferentes muestras y que posteriormente se han congelado hasta su utilización los días que se medían las estabildades de las muestras preparadas en los infusores y en vidrio, para realizar las curvas de calibración tanto a 25°C como 37°C son los expresados en la tabla 13.

Mezcla	Concentración mezcla	Concentración patrones
Buscapina- Furosemida	0,6 mg/mL- 0,6 mg/mL	Bus: 15; 30; 60; 75; 90 ppm Fur: 15; 30; 60; 75; 90 ppm
Buscapina- Furosemida	1000 mg/mL- 600 mg/mL	Bus: 25; 50; 100; 150; 200 ppm Fur: 20; 40; 60; 80; 100 ppm
Buscapina- Furosemida	2,0 mg/mL- 2,0 mg mL	Bus: 30; 60; 90; 120; 150 ppm Fur: 30; 60; 90; 120; 150 ppm
Morfina- Furosemida	1,0 mg/mL- 0,6 mg/mL	Mor: 20; 40; 60; 80; 100 ppm Fur: 12; 24; 36; 48; 60 ppm
Morfina- Furosemida	3,0 mg/mL- 2,0 mg/ml	Mor-Fur: 15; 30; 45; 60; 75 ppm Fur: 10; 20; 30; 40; 50 ppm
Midazolam- Furosemida	0,3 mg/mL- 0,6 mg/mL	Mid:12; 24; 36; 48; 60 ppm Fur: 24; 48; 72; 96; 120 ppm
Midazolam- Furosemida	0,3 mg/mL- 0,7 mg/mL	Mid: 6; 12; 24; 36; 48 ppm Fur: 14; 28; 56; 84; 112 ppm
Midazolam- Furosemida	0,35 mg/mL- 0,6 mg/mL	Mid: 7; 14; 28; 42; 56 ppm Fur: 12; 24; 48; 72; 96 ppm
Morfina- Haloperidol	0,8 mg/mL- 0,150 mg/mL	Mor: 16; 32; 64; 96; 128 ppm Hal: 3; 6; 12; 18; 24 ppm

Morfina- Haloperidol	1,6 mg/mL- 0,150 mg/mL	Mor: 32; 64; 128; 192; 256 ppm Hal: 6; 12; 18; 24 ppm
Morfina- Haloperidol	3,0 mg/mL- 0,3 mg/mL	Mor: 60; 90; 120; 150; 180 ppm Hal: 6; 9; 12; 15; 18 ppm
Haloperidol- Ondansetron	0,150 mg/mL- 250 mg/mL	Hal: 3; 6; 7,5; 9 ppm Ond: 5; 10; 12,5; 15 ppm
Haloperidol- Ondansetron	0,3 mg/mL- 0,4 mg/mL	Hal: 3; 6; 9; 12; 15 ppm Ond: 4; 8; 12; 16; 20 ppm

Tabla 13. Concentraciones de los patrones empleados.

Estudios de degradación

La calidad de los productos farmacéuticos, tanto medicamentos como principios activos, se debe garantizar, no sólo en el momento de su fabricación, sino durante toda su vida útil. Por tanto, se deben llevar a cabo los estudios de estabilidad necesarios para verificar este comportamiento, siendo uno de los aspectos críticos que nos permitirán definir las condiciones ambientales más adecuadas para mantener esa calidad dentro de los parámetros establecidos, así como las características más apropiadas del material de acondicionamiento para preservarlos de los agentes externos que puedan alterar sus propiedades.

Sin embargo, hay otro capítulo de estudios de estabilidad que tiene otros objetivos con un gran impacto en la calidad de los productos farmacéuticos: los *estudios de degradación forzada (stress testing)*, estudios que forman una parte muy importante del proceso de desarrollo de los productos farmacéuticos y que se usan para validar indicadores de estabilidad. Consisten en forzar las condiciones que pueden dar lugar a reacciones de degradación.

Estos estudios son la principal herramienta para:

- Predecir problemas de estabilidad.
- Desarrollar métodos analíticos.
- Identificar productos de degradación.

Los estudios de degradación forzada, debido a la gran variabilidad de principios activos y de presentación de productos farmacéuticos, no tienen establecidas unas pautas universales a seguir para su realización.

Hay que definir las líneas maestras a seguir para evaluar el comportamiento de los principios activos y productos farmacéuticos atendiendo a las vías principales de degradación:

- Termodegradación (temperatura).
- Hidrólisis (pH ácido o básico).
- Fotólisis (luz).
- Oxidación (oxidantes).

Una vez identificadas las vías de formación de productos de degradación, se pueden realizar cambios en los medicamentos. Por ejemplo, si un fármaco es muy sensible a la luz, se puede cambiar su envase por uno que sea opaco en lugar de transparente. Si hay problemas de oxidación, un antioxidante puede incluirse como un excipiente. O por ejemplo, si un oxidante más fuerte que el aire no oxida el medicamento, podemos estar seguros de que éste puede manipularse expuesto al oxígeno ambiental, que es un factor atmosférico muy importante, puesto que no se degradará en condiciones atmosféricas.

Para la realización de estos estudios de degradación forzada, hemos sometido a diversas condiciones de estrés a las distintas mezclas. Los ensayos han sido los siguientes:

- Degradación forzada en medio ácido:
 - a) HCl (de diferentes concentraciones)
- Degradación forzada en medio básico:
 - a) NaOH (de diferentes concentraciones)
- Degradación forzada con oxidantes:
 - a) H₂O₂ (de diferentes concentraciones)
 - b) NaClO (de diferentes concentraciones)
- Degradación forzada con la temperatura:

- a) Exposición a diferentes temperaturas
- Degradación forzada con luz ultravioleta.
 - a) Exposición a luz UV durante diferentes tiempos

Los resultados correspondientes a estos estudios se recogen en el capítulo III.

III. PUBLICACIONES DERIVADAS DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

III.1. Binary mixtures of morphine and furosemide: Compatibility and stability at different concentrations

III.2. Binary mixtures of midazolam and furosemide stored in continuous infusion systems: compatibility and stability

III.3. Compatibility and stability of hyoscine n-butyl bromide and furosemide admixtures for use in palliative care

III.4. Stability of mixtures of ondansetron and haloperidol stored in infusors at different temperatures

III.5. Determination of compatibility and stability of haloperidol and morphine mixtures used in palliative care

III.1. Binary mixtures of morphine and furosemide: Compatibility and stability at different concentrations

*Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research 49 (2015) S75-
S80*

M. Espinosa Bosch, F. Sánchez Rojas, C. Bosch Ojeda

ABSTRACT

Objectives: In order to avoid separate injections, admixtures of drugs are frequently used in palliative care settings. There are different factors that can influence the compatibility and stability of the mixture: drug type, concentration, solvent, container, temperature and light. There are some mixtures of drugs with proven stability, but there is lack of evidence about the stability and compatibility of the combination of morphine and furosemide. The purpose is to evaluate the compatibility and stability of two admixtures of morphine and furosemide at two different temperatures (25°C and 37°C). The concentrations of the admixtures are: 3.0 mg/mL-2.0 mg/mL; 1.0 mg/mL-0.6 mg/mL; in NaCl 0.9% stored in elastomeric infusors protected from light.

Methods: The samples were prepared and diluted in NaCl 0.9% in elastomeric infusor in triplicate to obtain four different conditions of concentration and/or temperature of storage (concentration: 3.0 mg/mL - 2.0 mg/mL, 1.0 mg/mL - 0.6 mg/mL of morphine and furosemide respectively; temperature of storage 25°C and 37°C). The concentration of each constituent drug into different mixtures was periodically determined using a HPLC-UV method. The drugs were chromatographed on a C₁₈ reverse phase column; the mobile phase was acetonitrile-water 40:60 (v/v); flow rate 1.5 mL/min. Morphine and furosemide concentrations were determined at 235 nm by interpolation from the calibration curves prepared at (0, 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 14, 15) days from the standards. Statgraphics centurion XVI program has been used to data treatment.

Results: The stability of the admixtures diluted in NaCl 0.9% are as follow: morphine -furosemide (3.0 mg/mL-2.0 mg/mL) is stable (retained >95% of their initial concentration) eight days at 25°C and two day at 37°C; (1.0 mg/mL-0.6 mg/mL) is stable thirty days at 25°C and two day at 37°C.

Conclusions: The admixture of morphine and furosemide in NaCl 0.9% in elastomeric infusor can be safely used in palliative care for at least two days. Concentrations of the admixture can be prepared in advance and stored at room temperature, but the infusion cannot be longer than two days.

1. Introduction

The definition of the World Health Organization (WHO)¹ about palliative care is follow: an approach that improves the quality of life of patients and their families facing the problem associated with life-threatening illness, through the prevention and relief of suffering by means of early identification and impeccable assessment and treatment of pain and other problems, physical, psychosocial and spiritual. Palliative care provides relief from pain and other distressing symptoms affirms life and regards dying as a normal process, intends neither to hasten or postpone death, integrates the psychological and spiritual aspects of patient care, offers a support system to help patients live as actively as possible until death, offers a support system to help the family cope during the patients illness and in their own bereavement, uses a team approach to address the needs of patients and their families, including bereavement counselling, if indicated, will enhance quality of life, and may also positively influence the course of illness, is applicable early in the course of illness, in conjunction with other therapies that are intended to prolong life, such as chemotherapy or radiation therapy, and includes those investigations needed to better understand and manage distressing clinical complications.

To obtain optimal symptom control in these patients, the simultaneous administration of more than one drug is often required.²

When the oral administration of drugs is no longer possible at a later stage of the disease because symptoms worsen and the patient's general condition deteriorates, alternative methods of delivering the drugs may be necessary. The ideal system should deliver the drug reliably in a pain-free manner, use a minimum amount of nursing time and allow the patient remain mobile. In addition, it should be simple to use and not too costly.³

To avoid the use of different infusion needles, it may be beneficial to mix different drugs in one single infuser. Drug infusers offer the possibility of continuous subcutaneous drug administration that, compared to intermittent injections, gives a more constant plasma concentration. The continuous subcutaneous infusion of drugs has become an accepted practice, especially in the palliative care of cancer patients, in the 20 years.⁴⁻⁶ The patients tolerate the treatment well, and infusion-site infection and abscess are rare.

Morphine is an opioid analgesic used for the treatment of moderate to severe pain. It is recommended by the WHO for the relief of moderate cancer-related pain. It is the opioid of choice in palliative and terminal care. Morphine is predominantly cleared from body by metabolism to morphine-3-glucuronide (M3G) and morphine-6-glucuronide (M6G). Furosemide is a loop diuretic, which is an anthranilic acid derivative (5-(aminosulfonyl)-4-chloro-2-[(2-furanylmethyl)amino]benzoic acid) used in the treatment of congestive heart failure and edema. His medication is also used to treat high blood pressure (hypertension). Furosemide works by blocking the absorption of salt and fluid in the kidney tubules, causing a profound increase in urine output (diuresis). The diuretic effect of furosemide can cause body water and electrolyte depletion. Therefore, careful medical supervision is necessary during treatment.

The physical compatibility and/or stability of several drugs in solution destined to subcutaneous infusion has been widely studied,⁷⁻¹¹ although in some studies only visual inspection of the samples was performed, providing information on the physical compatibility but not on the chemical stability of the drugs in the mixture. Moreover, studies



have not yet been done regarding the combination of morphine and furosemide in solution in which the quantification of both drugs was performed by HPLC. On the other hand, patients will only benefit from the use of mixtures if those mixtures are of good quality since the administration of incompatible mixtures could cause irritation. Besides, chemical incompatibility and instability of the drugs in the mixture will result in an inadequate therapeutic outcome, and the degradation products may cause additional side effects.

Therefore, the aim of this study was to determine the compatibility and stability of morphine and furosemide combined in solution at two different concentrations and stored in elastomeric infusors protected from light at 25°C and 37°C over a period of 15 days.

I.2. Material and Methods

I.2.1. Materials

Commercial morphine ampoules of 20 mg/mL (Morphine, Braun, Spain) and commercial furosemide ampoules of 20 mg/2 mL (Furosemide, Fresenius Kabi, Spain) were used. Sodium chloride 0.9% was obtained from Fresenius Kabi, Spain. HPLC-grade acetonitrile was obtained from Sigma-Aldrich. Other chemical and solvents were of analytical grade and obtained from Sigma-Aldrich, Germany. High purity water (resistivity 18.2 MΩ cm) obtained by a Milli-Q water purification system (Millipore, Bedford, MA, USA) was used throughout this work.

I.2.2. Drug mixtures

The doses of morphine and furosemide assayed in the study were chosen taking into consideration those more frequently used by the units of palliative care in our region. The doses assayed were 3.0 mg/ml - 2.0 mg/mL and 1.0 mg/mL - 0.6 mg/mL of morphine and furosemide respectively, which were prepared in 0.9% normal saline for injection and stored at two temperatures, 25 °C and 37 °C each one, employing a bacteriological and culture oven with temperature and time regulation and digital reading, Selecta (INCUDIGIT 19L 2001246). Each of these four

alternatives were prepared in triplicate in elastomeric infuser and protected from light and also in glass. From each mixture, five standards of different concentrations between 25 mg/mL and 160 mg/mL of admixture were prepared. The standards were divided into different aliquot parts, stored in eppendorf tubes and frozen until each analysis day. All the procedures were done under aseptic conditions and using sterile drug solutions.

1.2.3. Physical stability study

The physical stability of the samples was assessed by visual examination during all studied days for colour change and/or precipitation.

1.2.4. Chemical stability study

Mixtures concentrations were determined by a stability-indicating HPLC method. HPLC analysis was performed at room temperature (~25°C) using a Shimadzu LC-6A pump equipped with Rheodine 7125 injection valve 20 µL, a Shimadzu SPD-6A spectrophotometric detector working at 235 nm. The signal from the detector was recorder and integrated with a chromatography data system Shimadzu C-R6A chromatopac; a LiChrospher® 100 C18 (5 µm) LiChroCART® 250-4 column was employed. The mobile phase consisted of acetonitrile:water (40:60, v/v) delivered at flow rate of 1.0 mL/min. The sample injection volume was 20 µL, and triplicate injections were performed for every sample. The initial concentration of mixture was defined as 100%, and subsequent sample concentrations were expressed as a percentage of the initial concentration. Stability of the mixture was defined as retention of at least 95 % of the initial mixture concentration.

1.2.5. Forced degradation analysis

Forced degradation is a degradation of new drug substance and drug product at conditions more severe than accelerated conditions. It is required to demonstrate specificity of stability indicating methods and

also provides an insight into degradation path ways and degradation products of the drug substance.^{12,13}

In this work, six different studies were carried out for this purpose over the mixture solution: acid, base, heat, UV light, hydrogen peroxide and sodium hypochlorite.

1.2.6. Compatibility and stability studies

The compatibility and stability studies were performed at $25\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ and $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$, and all drug mixtures were protected from direct light exposure. All solutions were assayed in triplicate with four replicates in each case. At pre-determined times –that is 0, 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 14, 15 days- the samples were examined for any development and/or change in colour. Also, the drug mixtures were examined for signs of precipitation or cloudiness (turbidity) and gas production under bright light against a dark background.

1.3. Results and discussion

1.3.1. Accelerated degradation study

The subsequent studies were made over mixture solutions containing 40 mg/L of morphine and 24 mg/L of furosemide.

pH study. To aliquots of 500 μL of mixture were added different amounts of HCl or NaOH (0.1 M and 1 M) (100, 200, 300, 500 of both concentration). Additions of HCl or NaOH have not influence about the chromatographic signal. The area diminishes by effect dilution when the amount of degradant is higher and also the signal is constant with the time.

Heat study. Three samples of mixture solutions were heated at different temperatures (40°C , 60°C , 80°C) during different times (from 5 to 60 minutes). No significant changes were observed in the chromatograms in all cases.

UV light. A mixture solution was subject to UV irradiation during several days. After one day under UV radiation, the signal of the admixture diminishes and also colour change is observed into glass.

Oxidants. To aliquots of 500 μl of mixture were added different amounts of NaClO 0.2M and 2M or H₂O₂ 0.03%, 0.3 and 3% (100, 200, 300, 500 μl of each reagent and concentration). No effects were observed when the concentration of reagents were lower. The chromatographic signal increases and also stays constant with the time when 0.3% and 3% of H₂O₂ were used.

1.3.2. Physical stability study

All solutions were initially clear and colourless and remained so for the duration of the study. Visible particles appear into the infusers at the same time decreased the concentration of the admixture stored into they.

1.3.3. Statistical evaluation of data

Calibration curves were linear over the concentration range used with good correlation coefficients. Statistical evaluations of data for different stability studies are presented in table 1 for each mixture.

1.3.4. Chemical stability study

All the physically stable solutions were chromatographed. The experimental data were processed making use of the Statgraphics Centurion XVI program. The linearity of the method was evaluated at 5 concentration levels injected by quadruplicate varying from 25 mg/L to 160 mg/L. The standard calibration curves exhibited good linearity over the range of concentrations tested, with correlation coefficients greater than 0.999 in all cases. The concentrations obtained for each mixture at two studied temperatures (25°C and 37°C) are shown in tables 2 and 3. The percentages remaining corresponding to different mixtures are shown in figures 1 and 2.

Table 1. Statistical evaluation of data for different stability studies

Morphine 3000 mg/L- Furosemide 2000 mg/L							
Mixture (mg/L)	Mean (mAU)	Standard deviation(mAU)	Variation coefficient (%)	Minimum (mAU)	Maximum (mAU)	Confidence level (mAU)	
						Lower	Upper
25	401302	10328.2	2.5	384764	418392	388519	414085
50	786610	17395.2	2.2	747382	816979	773827	799393
75	1.16894E6	24395.0	2.1	1.13458E6	1.22736E6	1.15616E6	1.18172E6
100	1.52877E6	45284.0	2.9	1.42979E6	1.57785E6	1.51598E6	1.54155E6
125	1.96128E6	36051.1	1.8	1.87858E6	2.03426E6	1.9485E6	1.97406E6
Morphine 1000 mg/L- Furosemide 600 mg/L							
Mixture (mg/L)	Mean (mAU)	Standard deviation (mAU)	Variation coefficient (%)	Minimum (mAU)	Maximum (mAU)	Confidence level (mAU)	
						Lower	Upper
32	544266	26103.9	4.7	505872	594437	534662	553870
64	972979	30031.7	3.0	920315	1.03607E6	963375	982583
96	1.4587E6	38701.4	2.6	1.33988E6	1.53624E6	1.44909E6	1.4683E6
128	1.92714E6	35780.5	1.8	1.86326E6	2.03565E6	1.91754E6	1.93674E6
160	2.44182E6	36412.1	1.4	2.35097E6	2.53176E6	2.43221E6	2.45142E6

I.4. Conclusions

This study was proven to be suitable for determining the stability and compatibility of morphine and furosemide mixtures in elastomeric infusors. It may be applied to establish the stability of different samples prepared in NaCl 0.9% and stored at two temperatures and can be used in palliative care (Table 4). It can be prepared in advance and stored at room temperature for at least 8 days, but the infusion with a system worn close to a patient that may reach a temperature closer to 37°C cannot be longer than two days for both concentrations.

Table 2. Concentrations obtained for the admixtures stored into infusors at 25°C and 37°C

[Admixture] ± SD* (mg/L) (3000 mg/L-2000 mg/L)							
25°C				37°C			
Day	Inf 1	Inf 2	Inf 3	Day	Inf 1	Inf 2	Inf 3
0	50	50	50	0	50	50	50
1	51.7±0.5	53.6±0.5	53.3±0.7	1	51.1±0.4	52.0±0.2	50.3±0.7
2	51.9±0.3	52.3±0.3	53.9±0.3	2	47.3±0.4	42.9±0.5	45.2±0.8
3	53.4±0.3	50.7±0.8	51.4±0.4	3	45.9±0.8	44.9±1.2	45.1±0.4
7	52.2±0.3	45.9±0.2	47.8±0.4	7	43.1±1.7	40.8±0.4	42.6±0.9
8	53.4±0.6	47.9±0.1	48.3±0.3	8		38.2±1.5	43.6±0.9
10	52.3±0.6	46.4±1.5	46.1±0.2	9		40.6±0.6	44.7±0.4
14	53.4±0.6	43.7±0.3	41.4±0.5				
15	52.1±0.3		42.3±0.4				

*Mean ± standard deviation (n=3)

Table 3. Concentrations obtained for the admixtures stored into infusors at 25°C and 37°C

[Admixture] ± SD* (mg/L) (1000 mg/L-600 mg/L)							
25°C				37°C			
Day	Inf 1	Inf 2	Inf 3	Day	Inf 1	Inf 2	Inf 3
0	64	64	64	0	64	64	64
1	64.0±1.2	63.4±0.7	64.6±0.8	1	63.4±1.8	61.2±0.3	62.6±0.7
2	63.4±0.9	61.4±0.6	62.7±0.9	2	56.1±0.2	51.3±0.4	53.0±0.5
3	62.7±2.1	62.1±1.2	62.1±0.7	3	50.0±0.8	53.2±0.7	52.3±0.5
4	62.7±1.3	61.4±2.1	61.4±1.3	4	49.8±0.5	50.7±0.3	53.1±0.4
8	61.4±1.6	61.4±1.0	62.1±1.6	7	39.2±1.0	42.7±0.2	47.7±0.3
10	62.1±2.2	60.8±2.1	60.8±2.3	8	33.5±1.7	41.1±0.5	52.5±0.5
14	62.1±1.4	62.1±1.5	60.8±1.5	9		37.5±0.3	48.0±0.2
15	62.7±1.1	60.8±1.4	61.4±2.2	10		29.1±0.8	36.6±0.9

*Mean ± standard deviation (n=3)

Table 4. Stability of admixtures

Morphine -Furosemide (mg/mL-mg/mL)	Days	
	25°C	37°C
3.0 mg/mL-2.0 mg/mL	8	2
1.0 mg/mL-0.6 mg/mL	30	2

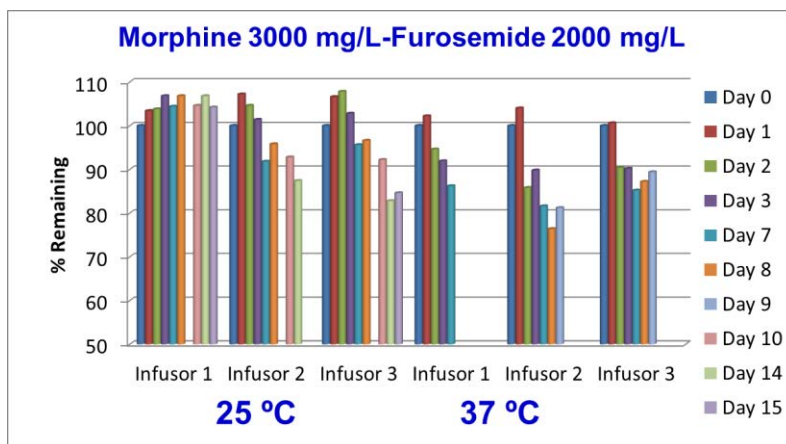


Figure 1. Percentages of morphine-furosemide mixtures (3000 mg/L-2000 mg/L) remaining at 25°C and 37°C

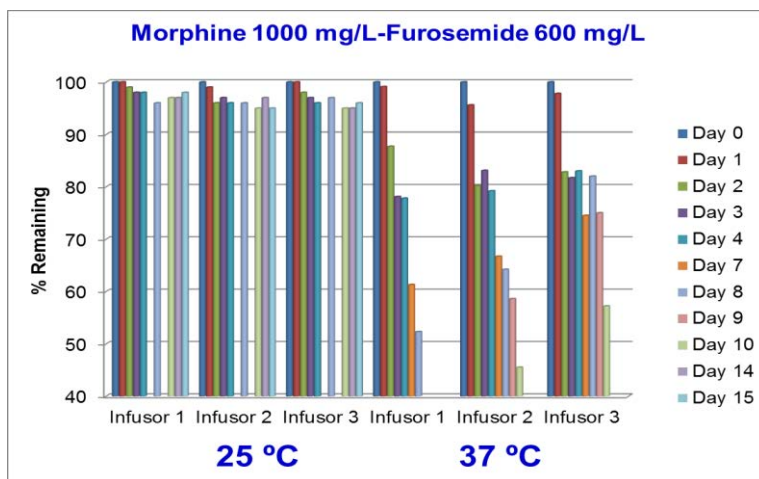


Figure 2. Percentages of morphine-furosemide mixtures (1000 mg/L-600 mg/L) remaining at 25°C and 37°C

Acknowledgements The authors thanks to Consejería de Igualdad Salud y Políticas Sociales (Junta de Andalucía) for supporting this study (PI-0013-2013)

Conflict of Interest Competing interests none.

References

1. "WHO Definition of Palliative Care". World Health Organization. Retrieved March 16, 2012.
2. Schrijvers D, Tai-Apin C, De Smet MC, *et al.* Determination of compatibility and stability of drugs used in palliative care. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23:311–14.
3. Zachrisson U, Furst CJ. Drug infusers in palliative medicine: a Swedish inquiry. *J Pain Symptom Manage* 1998;15:299–304.
4. Bruera E, Brenneis C, Michaud M, *et al.* Use of the subcutaneous route for the administration of narcotics in patients with cancer pain. *Cancer* 1988; 62:407–11.
5. Storey P, Herbert HH, St Louis RH, *et al.* Subcutaneous infusions for control of cancer symptoms. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5:33–41.
6. Vigneron J, Stability studies of drugs used in oncology: The role of the hospital pharmacist. *Eur J Hosp Pharm Pract* 2006; 12:75–6.
7. Barcia E, Reyes R, Azuara ML, *et al.* Compatibility of haloperidol and hyoscine-N-butyl bromide in mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care. *Support Care Cancer* 2003; 11:107–13.
8. Good PD, Schneider JJ, Ravenscroft PJ. The compatibility and stability of midazolam and dexamethaxone in infusion solutions. *J Pain Symptom Management* 2004; 27:471–5.
9. Barcia E, Reyes R, Azuara ML, *et al.* Stability and compatibility of binary mixtures of morphine hydrochloride with hyoscine-N-butyl bromide. *Support Care Cancer* 2005; 13:239–45.

10. Negro S, Reyes R, Azuara ML, *et al.* Morphine, haloperidol and hyoscine N-butyl bromide combined in s.c. infusion solutions: Compatibility and stability. Evaluation in terminal oncology patients. *Inter J Pharma* 2006; 307:278–84.
11. Negro S, Salama A, Sánchez Y, *et al.* Compatibility and stability of tramadol and dexametaxone in solution and its use in terminally ill patients. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32:441–4.
12. Singh S, Junwal M, Modhe G, *et al.* Forced degradation studies to assess the stability of drugs and products. *Trends Anal Chem* 2013; 49:71–88.
13. Blessy M, Patel RD, Prajapati PN, *et al.* Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs-A review. *J Pharm Anal* 2014; 4:159–65.

III.2. Binary mixtures of midazolam and furosemide stored in continuous infusion systems: compatibility and stability

European Journal Clinical Pharmacy 18 (2016) 407-410

M. Espinosa Bosch, F. Sánchez Rojas, C. Bosch Ojeda

ABSTRACT

Objective: The mixture of different drugs for use in continuous infusion systems is a common practice in palliative care, but the analytical study of compatibility and stability is not always available. The objective of this research is to study the midazolam-furosemide mixture solutions at different concentrations and temperatures prepared in 0.9% NaCl and stored into infusers and glass, all of them protected from light.

Materials and methods: The samples were prepared and diluted in NaCl 0.9% in elastomeric infusor and glass in triplicate to obtain six different conditions of concentration and/or temperature of storage (concentration: 0.3 mg/mL – 0.6 mg/mL; 0.3 mg/mL – 0.7 mg/mL y 0.35 mg/mL – 0.6 mg/mL of midazolam and furosemide respectively; temperature of storage 25°C and 37°C). The concentration of each constituent drug into different mixtures was periodically determined using a HPLC-UV method. The drugs were chromatographed on a C₁₈ reverse phase column; the mobile phase was acetonitrile-water 80:20 (v/v); flow rate 1.5 mL/min. R_t(furosemide)=1.5 min y R_t(midazolam)=2.3 min. Midazolam and furosemide concentrations were determined at 235 nm by interpolation from the calibration curves prepared at (0, 1, 2, 3, 7, 11, 15) days from the standards. Statgraphics centurion XVI program has been used to data treatment.

Results: The stability of the admixtures diluted in NaCl 0.9% are as follow: midazolam–furosemide (0.3 mg/mL – 0.6 mg/mL) is stable (retaining more than 95% of the initial concentration during 2 days at 25°C and 24 hours at 37°C; (0.3 mg/mL – 0.7 mg/mL) is stable 24 hours

at both temperatures; (0.35 mg/mL - 0.6 mg/mL) is stable 24 hours at both temperatures. Admixtures stored into glass their stabilities are higher.

Conclusion: The admixture of midazolam-furosemide prepared in NS and stored in infusors retained more than 95% of the initial drug concentrations during 24 hours and so they can use with security in palliative care during this period. These admixtures stored into glass are stable during more days.

1. Introduction

The safety and effectiveness of a treatment can be affected by stability problems. Stability studies performed by the pharmaceutical industry are only designed to fulfil licensing requirements. Thus, post-dilution or reconstitution stability data are frequently limited to 24 h only for bacteriological reasons, regardless of the true chemical stability, which could, in many cases, be longer. In practice, some drugs may require to be made several days in advance to provide, for example, the filling of ambulatory devices for continuous infusions. Thus, there is a need for additional stability data covering practical uses of drugs. Also, to avoid the use of different infusion needles, it may be beneficial to mix different drugs in one single infuser. Drug infusers offer the possibility of continuous subcutaneous drug administration that, compared to intermittent injections, gives a more constant plasma concentration. The continuous subcutaneous infusion of drugs has become an accepted practice, especially in the palliative care of cancer patients, in the 20 years.¹⁻⁵ The patients tolerate the treatment well, and infusion-site infection and abscess are rare.

On the other hand, the most characteristic feature of the development in the methodology of pharmaceutical and biomedical analysis during the past 25 years is that HPLC became undoubtedly the most important analytical method for identification and quantification of drugs, either in their active pharmaceutical ingredient or in their

formulations during the process of their discovery, development and manufacturing.

Midazolam (8-chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl- 4H-imidazo[1,5-a] [1,4] benzodiazepine), is a short acting benzodiazepine and is used in hospitals for preoperative or conscious sedation, general anxiolysis, and induction of general anaesthesia. It is administered in intensive care units as a continuous intravenous infusion to achieve long-term sedation. Common diluents used to prepare infusions of midazolam include 0.9 % sodium chloride injection and 5 % dextrose injection. The analytical methodologies for the determination of midazolam in pharmaceuticals are recently reviewed.⁶

Furosemide is a loop diuretic, which is an anthranilic acid derivative (5-(aminosulfonyl)-4-chloro-2-[(2-furanylmethyl)amino] benzoic acid) used in the treatment of congestive heart failure and edema. His medication is also used to treat high blood pressure (hypertension). Furosemide works by blocking the absorption of salt and fluid in the kidney tubules, causing a profound increase in urine output (diuresis). The diuretic effect of furosemide can cause body water and electrolyte depletion. Therefore, careful medical supervision is necessary during treatment. The analytical methodologies for determination of furosemide are also reviewed.^{7,8}

On the other hand, parenteral (intravenous or subcutaneous) administration is routinely used in palliative medicine because patients are not able to take drugs orally. To avoid excessive injections, several drugs are usually given in the same dose, but the stability of these drugs when mixed is not always known. Also, data on the stability of the admixtures would allow patients to take their medication home for a longer period of time and it would also permit the hospital pharmacy to prepare some frequently prepared admixtures in advance.

Physical and chemical compatibility studies that provide the basis for mixtures compatibility are lacking for commonly used medications. Furthermore, differences in the methodology of these studies likely

contribute to the common finding of conflicting data for specific combinations of drugs. For this reason, the availability of comprehensive physical and chemical compatibility data is an important step toward achieving such a practice.

Therefore, the aim of this study was to determine the compatibility and stability of midazolam and furosemide combined in solution at different concentrations and stored in elastomeric infusors protected from light at 25°C and 37°C.

2. Materials and methods

2.1. Materials

Commercial midazolam ampoules of 5 mg/mL (Normon) and commercial furosemide ampoules of 20 mg/2 mL (Furosemide, Fresenius Kabi, Spain) were used. Sodium chloride 0.9% was obtained from Fresenius Kabi, Spain. Other chemical and solvents were of analytical grade and obtained from Sigma-Aldrich, Germany. High purity water (resistivity 18.2 MΩ cm) obtained by a Milli-Q water purification system (Millipore, Bedford, MA, USA) was used throughout this work.

2.2. Drug mixtures

The doses of midazolam and furosemide assayed in the study were chosen taking into consideration those more frequently used by the units of palliative care in our region, as can be seen in table 1, where are shown in bold the admixtures studied, so the doses assayed were 0.3 mg/mL – 0.6 mg/mL, 0.3 mg/mL – 0.7 mg/mL and 0.35 mg/mL – 0.7 mg/mL of midazolam and furosemide respectively, which were prepared in 0.9% normal saline for injection and stored at two temperatures, 25 °C and 37 °C each one, employing a bacteriological and culture oven with temperature and time regulation and digital reading, Selecta (INCUDIGIT 19L 2001246). Each of these six alternatives were prepared in triplicate in elastomeric infuser and protected from light and also in glass. From each mixture, five standards of different concentrations were prepared. The standards were divided into different aliquot parts, stored in

ependorf tubes and frozen until each analysis day. All the procedures were done under aseptic conditions and using sterile drug solutions.

2.3. Physical stability study

The physical stability of the samples was assessed by visual examination during all studied days for colour change and/or precipitation.

2.4. Chemical stability study

Mixtures concentrations were determined by a stability-indicating HPLC method. HPLC analysis was performed at room temperature (~25°C) using an Agilent Technologies, model LC 1220 Infinity including isocratic pump (maximum pressure 600 bar), manual injector valve and detector with variable wavelength (working wavelength at 235 nm). The signal from the detector was recorder and integrated with a PC HP Pro 3010 Desktop VN934EA; a Zorbax Eclipse XDB-C18, 4.6 x 250 mm, (5 µm) column was employed. The mobile phase consisted of acetonitrile: water (80:20, v/v) delivered at flow rate of 1.5 mL/min. The sample injection volume was 20 µL, and triplicate injections were performed for every sample. The initial concentration of mixture was defined as 100%, and subsequent sample concentrations were expressed as a percentage of the initial concentration. Stability of the mixture was defined as retention of at least 90 % of the initial mixture concentration.

2.5. Forced degradation analysis

Forced degradation is a degradation of new drug substance and drug product at conditions more severe than accelerated conditions. It is required to demonstrate specificity of stability indicating methods and also provides an insight into degradation path ways and degradation products of the drug substance.^{9,10}

In this work, six different studies were carried out for this purpose over the mixture solution: acid, base, heat, UV light, hydrogen peroxide and sodium hypochlorite.

2.6. Compatibility and stability studies

The compatibility and stability studies were performed at $25\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ and $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$, and all drug mixtures were protected from direct light exposure. All solutions were assayed in triplicate with three replicates in each case. At pre-determined times –that is 0, 1, 2, 3, 4, 7, 10, 14 and 15 days- the samples were examined for any development and/or change in colour. Also, the drug mixtures were examined for signs of precipitation or cloudiness (turbidity) and gas production under bright light against a dark background.

3. Results and discussion

3.1. Accelerated degradation study

The subsequent studies were made over mixture solutions containing 24 mg/l of midazolam and 48 mg/l of furosemide.

pH study. To aliquots of 500 μl of mixture were added different amounts of HCl or NaOH (0.1 M and 1 M) (100, 200, 300 and 500 μl of both concentration). Additions of NaOH have not influence about both chromatographic signal. The area diminishes by effect dilution when the amount of NaOH added is higher and also the signal is constant with the time. Additions of different amounts of HCl of different concentrations to the mixture show a diminution of the retention time for both signals.

Heat study. Three samples of mixture solutions were heated at different temperatures (40°C , 60°C , 80°C) during different times (from 5 to 60 minutes). No significant changes were observed in the chromatograms in all cases.

UV light. A mixture solution was subject to UV irradiation during several days. After one day under UV radiation, the signal of furosemide diminishes and the signal of midazolam stay stable during three days.

Oxidants. To aliquots of 500 μl of mixture were added different amounts of NaClO 2M or H_2O_2 3% (100, 200, 300 and 500 μl of each reagent). In all cases, the chromatographic signal of furosemide increases when the

amount of reagent added is higher and then stays constant with the time. The signal of midazolam diminishes by dilution effects.

3.2. Physical stability study

All solutions were initially clear and colourless and remained so for the duration of the study. Visible particles appear into the infusers at the same time decreased the concentration of the admixture stored into they.

3.3. Calibration

Calibration curves were linear over the concentration range used with good correlation coefficients. The linearity of the method was evaluated at five concentration levels injected by triplicate varying from 6 mg/L to 60 mg/L for midazolam and from 12 mg/L to 120 mg/L for furosemide.

3.4. Chemical stability study

All the physically stable solutions were chromatographed. The experimental data were processed making use of the Statgraphics Centurion XVI program. The standard calibration curves exhibited good linearity over the range of concentrations tested, with correlation coefficients greater than 0.999 in all cases. The stability of the admixtures diluted in NaCl 0.9% is as follows: midazolam-furosemide (0.3 mg/mL-0.6 mg/mL) is stable (retaining more than 95% of the initial concentration during 17 days at 25°C and <24 hours at 37°C; (0.3 mg/mL-0.7 mg/mL) is stable <24 hours at both temperatures; (0.35 mg/mL-0.6 mg/mL) is stable <24 hours at both temperatures. Admixtures stored into glass their stabilities are higher.

4. Conclusions

This study was proven to be suitable for determining the stability and compatibility of midazolam and furosemide mixtures in elastomeric infusers and glass. It may be applied to establish the stability of different samples prepared in NaCl 0.9% and stored at two temperatures and can be used in palliative care. The stability of the admixture of midazolam-

furosemide prepared in NS depends of the admixture concentrations and also of the stored conditions. The admixture stored into infusors only can be used with security to low concentration and stored at 25°C. The stability of the admixtures stored into glass is higher than when they are stored into infusors.

Acknowledgements The authors thanks to Consejería de Igualdad Salud y Políticas Sociales (Junta de Andalucía) for supporting this study (PI-0013-2013)

Conflict of Interest

Competing interests none

References

1. Schrijvers D, Tai-Apin C, De Smet MC, *et al.* Determination of compatibility and stability of drugs used in palliative care. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23:311–14.
2. Zachrisson U, Furst CJ. Drug infusers in palliative medicine: a Swedish inquiry. *J Pain Symptom Manage* 1998; 15: 299–304.
3. Bruera E, Brenneis C, Michaud M, *et al.* Use of the subcutaneous route for the administration of narcotics in patients with cancer pain. *Cancer* 1988; 62(2): 407–11.
4. Storey P, Herbert HH, St Louis RH, *et al.* Subcutaneous infusions for control of cancer symptoms. *Journal of Pain Symptom Manage* 1990; 5(1): 33–41.
5. Vigneron J. Stability studies of drugs used in oncology: The role of the hospital pharmacist. *Eur J Hosp Pharm Pract* 2006; 12(6): 75–6.
6. Espinosa-Bosch M, Ruiz-Sánchez AJ, Sánchez-Rojas F, *et al.* Analytical Methodologies for the Determination of Midazolam in Pharmaceuticals. *Chromatographia* 2015; 78: 609–619.

7. Bosch ME, Sánchez AJR, Rojas FS, *et al.* Recent developments in analytical determination of furosemide. *J Pharm Biomed Anal* 2008; 48: 519-532.
8. Bosch ME, Sánchez AJR, Rojas FS, *et al.* Analytical determination of furosemide: the last researches. *Inter J Pharm Biol Sci* 2013; 3(4): 168-181.
9. Singh S, Junwal M, Modhe G, *et al.* Forced degradation studies to assess the stability of drugs and products. *Trends Anal Chem.* 2013; 49(1): 71-88.
10. Blessy M, Patel RD, Prajapati PN, *et al.* Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs-A review. *J Pharm Anal.* 2014; 4(3): 159-65.

III.3. Compatibility and stability of hyoscine n-butyl bromide and furosemide admixtures for use in palliative care

Latin American Journal of Pharmacy 36 (2017) 1491-1496

M. Espinosa Bosch, F. Sánchez Rojas, C. Bosch Ojeda

ABSTRACT

Objectives In order to avoid separate injections, admixtures of drugs are frequently used in palliative care settings. There are different factors that can influence the compatibility and stability of the mixture: drug type, concentration, solvent, container, temperature and light. There are some mixtures of drugs with proven stability, but there is lack of evidence about the stability and compatibility of the combination of hyoscine N-butyl bromide and furosemide. The purpose is to evaluate the compatibility and stability of three admixtures of hyoscine N-butyl bromide and furosemide at two different temperatures (25°C and 37°C). The concentrations of the admixtures are: 2000 mg/l-2000 mg/l; 1000 mg/l-600 mg/l; 600 mg/l-600 mg/l, in NaCl 0.9% stored in elastomeric infusers protected from light.

Methods The samples were prepared and diluted in NaCl 0.9% in elastomeric infusers in triplicate to obtain six different conditions of concentration and/or temperature of storage (concentration: 2000 mg/l - 2000 mg/l, 1000 mg/l - 600 mg/l, 600 mg/l - 600 mg/l of hyoscine N-butyl bromide and furosemide respectively; temperature of storage 25°C and 37°C). The concentration of each constituent drug into different mixtures was periodically determined using a HPLC-UV method. The drugs were chromatographed on a C₁₈ reverse phase column; the mobile phase was acetonitrile-water 80:20 (v/v); flow rate 1.5 ml/min. Hyoscine N-butyl bromide and furosemide concentrations were determined at 220 nm by interpolation from the calibration curves prepared at (0, 1, 2, 3, 7, 11, 15) days from the standards. Statgraphics centurion XVI program has been used to data treatment.

Results The stability of the admixtures diluted in NaCl 0.9% are as follow: hyoscine N-butyl bromide - furosemide (2000 mg/l-2000 mg/l) is stable (retained >95% of their initial concentration) two days at 25°C and 37°C; (1000 mg/l-600 mg/l) is stable eight days at 25°C and two days at 37°C; (600 mg/l-600 mg/l) is stable twelve days at 25°C and three days at 37°C.

Conclusions The admixture of hyoscine N-butyl bromide and furosemide in NaCl 0.9% in elastomeric infuser can be safely used in palliative care for at least two days. Lower concentrations of the admixture can be prepared in advance and stored at room temperature, but the infusion cannot be longer than three days.

Keywords: Hyoscine N-butyl bromide; Furosemide; Compatibility; Stability; Palliative care

1. Introduction

Palliative medicine is the study and management of patients with active, progressive, far-advanced disease for whom the prognosis is limited and the focus of care is the quality of life. Pain relief in palliative care requires a multidisciplinary approach which includes physical, psycho-social and spiritual aspects and involves medical staff, family and patients¹. To obtain optimal symptom control in these patients, the simultaneous administration of more than one drug is often required.²

The subcutaneous route may be used as an alternative when the oral route is not possible. This route is commonly used in the management of palliative care patients. The ideal system should deliver the drug reliably in a pain-free manner, use a minimum amount of nursing time and allow the patient remain mobile. In addition, it should be simple to use and not too costly.³

In order to avoid separate injections, admixtures of drugs are frequently used in palliative care settings. The continuous subcutaneous infusion of drugs has become an accepted practice, especially in the palliative care of cancer patients, in the 20 years.⁴⁻⁶

Furosemide is a potent diuretic widely used in the treatment of edema associated with heart and renal disorders. Furosemide primarily inhibits sodium and chloride reabsorption in the thick ascending limb of the loop of Henle promoting increased elimination of potassium, magnesium, calcium and, to a lesser extent, bicarbonates.

Hyoscine-N-butyl bromide is used to reduce gastrointestinal secretions and to decrease the tonus and peristalsis in smooth muscle through its anticholinergic activity. Clinically, hyoscine-N-butyl bromide may have some advantages over atropine and hyoscine (scopolamine) since it should penetrate the blood-brain barrier less easily because of its low lipid solubility, and this may reduce the risk of central nervous system side effects.

The physical compatibility and/or stability of several drugs in solution destined to subcutaneous infusion has been widely studied,⁷⁻¹¹ although in some studies only visual inspection of the samples was performed, providing information on the physical compatibility but not on the chemical stability of the drugs in the mixture. Moreover, studies have not yet been done regarding the combination of hyoscine-N-butyl bromide and furosemide in solution in which the quantification of both drugs was performed by HPLC. On the other hand, patients will only benefit from the use of mixtures if those mixtures are of good quality since the administration of incompatible mixtures could cause irritation. Besides, chemical incompatibility and instability of the drugs in the mixture will result in an inadequate therapeutic outcome, and the degradation products may cause additional side effects.

Therefore, the aim of this study was to determine the compatibility and stability of hyoscine-N-butyl bromide and furosemide combined in solution at three different concentrations and stored in elastomeric infusors protected from light at 25°C and 37°C over a period of 12 days.

2. Material and Methods

2.1. Materials

Commercial hyoscine-N-butyl bromide ampoules of 20 mg/ml (Buscapina, Boehringer Ingelheim, Spain) and commercial furosemide ampoules of 20 mg/2 ml (Furosemida, Fresenius Kabi, Spain) were used. Sodium chloride 0.9% was obtained from Fresenius Kabi, Spain. Other chemical and solvents were of analytical grade and obtained from Sigma-Aldrich, Germany. High purity water (resistivity 18.2 M Ω cm) obtained by a Milli-Q water purification system (Millipore, Bedford, MA, USA) was used throughout this work. Elastomeric infusers, type Travenol Baxter® were used in these studies.

2.2. Drug mixtures

The doses of hyoscine-N-butyl bromide and furosemide assayed in the study were chosen taking into consideration those more frequently used by the units of palliative care in our region. The doses assayed were 2000 mg/l - 2000 mg/l, 1000 mg/l - 600 mg/l, 600 mg/l - 600 mg/l of hyoscine-N-butyl bromide and furosemide respectively, which were prepared in 0.9% normal saline for injection and stored at two temperatures, 25 °C and 37 °C each one, employing a bacteriological and culture oven with temperature and time regulation and digital reading, Selecta (INCUDIGIT 19L 2001246). Each of these six alternatives were prepared in triplicate in elastomeric infuser and protected from light and also in glass. From each mixture, five standards of different concentrations were prepared. The standards were divided into different aliquot parts, stored in eppendorf tubes and frozen until each analysis day. All the procedures were done under aseptic conditions and using sterile drug solutions.

2.3. Physical stability study

The physical stability of the samples was assessed by visual examination during all studied days for colour change and/or precipitation.

2.4. Chemical stability study

Mixture concentrations were determined by a stability-indicating HPLC method. HPLC analysis was performed at room temperature (~25°C) using an Agilent Technologies, model LC 1220 Infinity including isocratic pump (maximum pressure 600 bar), manual injector valve and detector with variable wavelength (working wavelength at 220 nm). The signal from the detector was recorded and integrated with a PC HP Pro 3010 Desktop VN934EA; a Zorbax Eclipse XDB-C18, 4.6 x 250 mm, (5 µm) column was employed. The mobile phase consisted of acetonitrile: water (80:20, v/v) delivered at flow rate of 1.5 ml/min. The sample injection volume was 20 µl, and triplicate injections were performed for every sample. The initial concentration of mixture was defined as 100%, and subsequent sample concentrations were expressed as a percentage of the initial concentration. Stability of the mixture was defined as retention of at least 90 % of the initial mixture concentration.

2.5. Forced degradation analysis

Forced degradation is a degradation of new drug substance and drug product at conditions more severe than accelerated conditions. It is required to demonstrate specificity of stability indicating methods and also provides an insight into degradation path ways and degradation products of the drug substance.¹²⁻¹⁵

In this work, six different studies were carried out for this purpose over the mixture solution: acid, base, heat, UV light, hydrogen peroxide and sodium hypochlorite.

2.6. Compatibility and stability studies

The compatibility and stability studies were performed at 25±0.5°C and 37±0.5°C, and all drug mixtures were protected from direct light exposure. All solutions were assayed in triplicate with four replicates in each case. At pre-determined times –that is 0, 1, 2, 3, 7, 11 and 15 days– the samples were examined for any development and/or change in colour. Also, the drug mixtures were examined for signs of precipitation

or cloudiness (turbidity) and gas production under bright light against a dark background.

3. Results and discussion

3.1. Accelerated degradation study

The subsequent studies were made over mixture solutions containing 60 mg/l of furosemide and 100 mg/l of hyoscine-N-butyl bromide.

pH study. To aliquots of 500 μ l of mixture were added different amounts of HCl or NaOH (0.1 M and 1 M) (100, 200, 300, 500 and 1000 μ l of both concentration). Additions of HCl or NaOH have not influence about the chromatographic signal. The area diminishes by effect dilution when the amount of degradant is higher and also the signal is constant with the time. With NaOH 1 M appear other signal a $R_t = 3.5$ min.

Heat study. Three samples of mixture solutions were heated at different temperatures (40°C, 60°C, 80°C) during different times (from 5 to 60 minutes). No significant changes were observed in the chromatograms in all cases.

UV light. A mixture solution was subject to UV irradiation during several days. After one day under UV radiation, the signal of the admixture diminishes and also colour change is observed into glass.

Oxidants. To aliquots of 500 μ l of mixture were added different amounts of NaClO 2M or H₂O₂ 3% (100, 200, 300, 500 and 1000 μ l of each reagent). In all cases, the chromatographic signal increases and also stay constant with the time.

3.2. Physical stability study

All solutions were initially clear and colourless and remained so for the duration of the study. Visible particles appear into the infusers at the same time decreased the concentration of the admixture stored into they.

3.3. Chemical stability study

All the physically stable solutions were chromatographed. The experimental data were processed making use of the Statgraphics Centurion XVI program.¹⁶ Statistical evaluations of data for different stability studies are presented in table 1 for each mixture. The linearity of the method was evaluated at 5 concentration levels injected by quadruplicate varying from 30 mg/l to 300 mg/l. The standard calibration curves exhibited good linearity over the range of concentrations tested, with correlation coefficients greater than 0.999 in all cases. The corresponding regression equations are shown in table 2. The percentages remaining corresponding to different mixtures are shown in figures 1 and 2.

Table 1. Statistical evaluation of data for different stability studies

Mixture 600 mg/l hyoscine n-butyl bromide - 600 mg/l furosemide						
Standard (mg/l- mg/l)	15-15	30-30	60-60	75-75	90-90	
Mean	1.61526E7	3.07977E7	6.13314E7	8.01103E7	9.63943E7	
Standard deviation	293971	1.0734E6	768212	1.21097E6	1.04731E6	
Variation coefficient (%)	1.82	3.48	1.25	1.51	1.09	
Minimun	1.54955E7	2.85767E7	6.02719E7	7.73851E7	9.42023E7	
Maximun	1.66133E7	3.18794E7	6.24452E7	8.18919E7	9.7774E7	
Confidence level	Lower	1.60285E7	3.03444E7	6.1007E7	7.95989E7	9.59521E7
	Upper	1.62767E7	3.12509E7	6.16557E7	8.06216E7	9.68366E7

Table 1. continuación

Mixture 1600 mg/l hyoscine n-butyl bromide – 600 mg/l furosemide						
Standard (mg/l- mg/l)		15-15	30-30	60-60	75-75	90-90
Mean		1.50254E7	3.10523E7	5.99704E7	7.63812E7	9.02199E7
Standard deviation		722027	1.30461E6	2.32203E6	2.25441E6	2.78219E6
Variation coefficient (%)		4.80	4.20	3.87	2.95	3.08
Minimum		1.37384E7	2.80866E7	5.71256E7	7.30066E7	8.75766E7
Maximum		1.63611E7	3.33627E7	6.45338E7	8.03401E7	9.54065E7
Confidence level	Lower	1.46874E7	3.04417E7	5.88836E7	7.53261E7	7.74363E7
	Upper	1.53633E7	3.16629E7	6.10571E7	8.89178E7	9.1522E7
Mixture 2000 mg/l hyoscine n-butyl bromide – 2000 mg/l furosemide						
Standard (mg/l- mg/l)		30-30	60-60	90-90	120-120	150-150
Mean		3.0716E7	6.28811E7	9.48282E7	1.30124E8	1.62389E8
Standard deviation		1.56297E6	1.62345E6	1.70386E6	1.70745E6	2.49241E6
Variation coefficient (%)		5.09	2.58	1.80	1.31	1.53
Minimum		2.73018E7	5.92574E7	9.12709E7	1.27802E8	1.59445E8
Maximum		3.20569E7	6.4936E7	9.74493E7	1.33903E8	1.67639E8
Confidence level	Lower	3.00561E7	6.21956E7	9.41087E7	1.29403E8	1.61337E8
	Upper	3.1376E7	6.35666E7	9.55477E7	1.30845E8	1.63442E8



Table 2. Regression equations for admixtures.

Admixtures Hyoscine N-butyl bromide- Furosemide (mg/l-mg/l)	Regression equation
600 - 600	Slope: $536357 \pm 11876^{(a)}$ Intercept: $-969298 \pm 1.44 \times 10^6^{(a)}$ $R^2=0.9990$
1000 - 600	Slope: $501356 \pm 5929^{(a)}$ Intercept: $383353 \pm 720382^{(a)}$ $R^2=0.9996$
2000 - 2000	Slope: $550982 \pm 5360^{(a)}$ Intercept: $-2.99 \times 10^6 \pm 1 \times 10^6^{(a)}$ $R^2=0.9997$

^(a) Standard error for regression equation obtained by Statgraphic program¹⁶

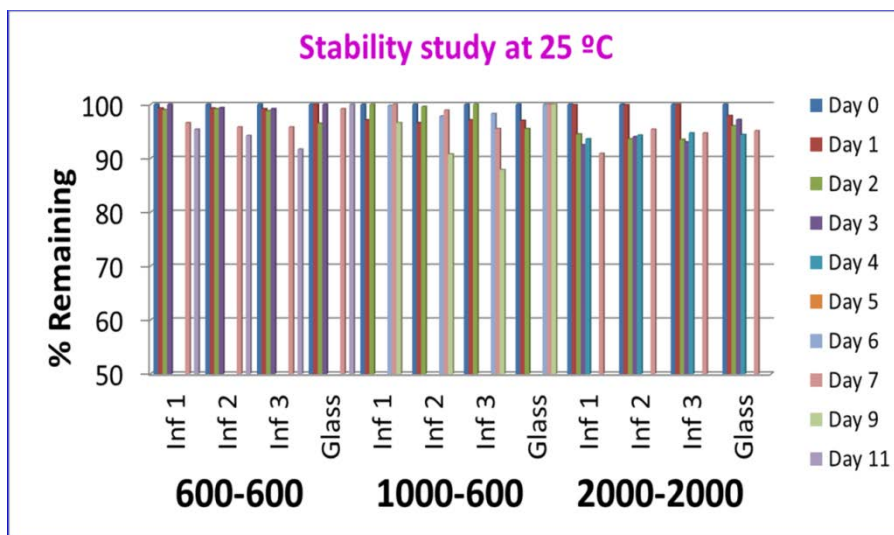


Figure 1. Percentages of mixtures remaining at 25°C

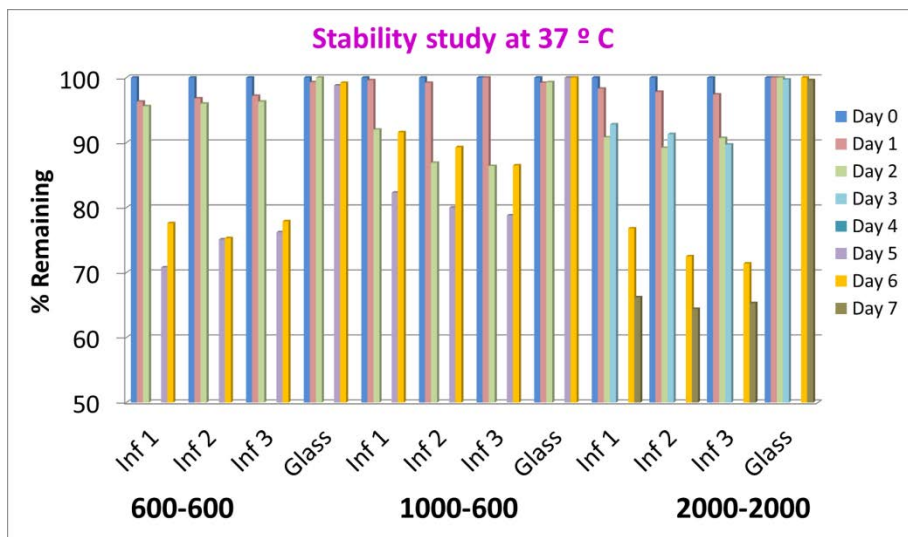


Figure 2. Percentages of mixtures remaining at 37°C

4. Conclusions

This study was proven to be suitable for determining the stability and compatibility of hyoscine N-butyl bromide and furosemide mixtures in elastomeric infusors and glass. It may be applied to establish the stability of different samples prepared in NaCl 0.9% and stored at two temperatures and can be used in palliative care (Table 3). It can be prepared in advance and stored at room temperature for at least 8 days, but the infusion with a system worn close to a patient that may reach a temperature closer to 37°C cannot be longer than two days.

Table 3. Stability of admixtures

Hyoscine N-butyl bromide- Furosemide (mg/l-mg/l)	Days	
	25 °C	37 °C
600-600	12	3
1000-600	8	2
2000-2000	8	2

Acknowledgements The authors thanks to Consejería de Igualdad Salud y Políticas Sociales (Junta de Andalucía) for supporting this study (PI-0013-2013)

References

1. Doran J, Palliative care pain management. Practice guidelines. NRAHS Clinical Standards Committee. Northern Rivers Area Health Service. <http://www.pallitivedrugs.com>, 2005 Australia.
2. Schrijvers D, Tai-Apin C, De Smet MC, *et al.* Determination of compatibility and stability of drugs used in palliative care. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23:311–14.
3. Zachrisson U, Furst CJ. Drug infusers in palliative medicine: a Swedish inquiry. *J Pain Symptom Manage* 1998;15:299–304.
4. Bruera E, Brenneis C, Michaud M, *et al.* Use of the subcutaneous route for the administration of narcotics in patients with cancer pain. *Cancer* 1988;62:407–11.
5. Storey P, Herbert HH, St Louis RH, *et al.* Subcutaneous infusions for control of cancer symptoms. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:33–41.
6. Vigneron J, Stability studies of drugs used in oncology: The role of the hospital pharmacist. *Eur J Hosp Pharm Pract* 2006;12:75–6.
7. Barcia E, Reyes R, Azuara ML, *et al.* Compatibility of haloperidol and hyoscine-N-butyl bromide in mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care. *Support Care Cancer* 2003;11:107–13.
8. Good PD, Schneider JJ, Ravenscroft PJ. The compatibility and stability of midazolam and dexamethaxone in infusion solutions. *J Pain Symptom Management* 2004;27:471–5.
9. Barcia E, Reyes R, Azuara ML, *et al.* Stability and compatibility of binary mixtures of morphine hydrochloride with hyoscine-N-butyl bromide. *Support Care Cancer* 2005;13:239–45.

10. Negro S, Reyes R, Azuara ML, *et al.* Morphine, haloperidol and hyoscine N-butyl bromide combined in s.c. infusion solutions: Compatibility and stability. Evaluation in terminal oncology patients. *Inter J Pharma* 2006;307:278–84.
11. Negro S, Salama A, Sánchez Y, *et al.* Compatibility and stability of tramadol and dexametaxone in solution and its use in terminally ill patients. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:441–4.
12. Singh S, Junwal M, Modhe G, *et al.* Forced degradation studies to assess the stability of drugs and products. *Trends Anal Chem* 2013; 49:71–88.
13. Blessy M, Patel RD, Prajapati PN, *et al.* Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs-A review. *J Pharm Anal* 2014; 4:159–65.
14. Charde MS, Kumar J, Welankiwar AS, *et al.* Review: Development of forced degradation studies of drugs. *Inter J Adv Pharma* 2013;2:34–39.
15. Methodological guidelines for stability studies of hospital pharmaceutical preparations. Under the aegis of SFPC (French Society of Clinical Pharmacy) and GERPAC (Groupe d’Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée). 2013. http://www.gerpac.eu/IMG/pdf/guide_stabilite_anglais.pdf
16. Statgraphics® Centurion XVI, © 2010 StatPoint Technologies, Inc. <http://www.STATGRAPHICS.com>

III.4 Stability of mixtures of ondansetron and haloperidol stored in infusors at different temperatures

European Journal of Hospital Pharmacy (2018) 0:1–5.

doi:10.1136/ejhpharm-2017-001412

M. Espinosa Bosch, F. Sánchez Rojas, C. Bosch Ojeda

ABSTRACT

Background and Objective: Mixing different drugs for use in continuous infusion systems is a common practice in palliative care, but the analytical study of compatibility and stability is not always available. The objective of this work is to study the stability of solutions of ondansetron and haloperidol at different concentrations and temperatures all prepared in 0.9% NaCl and stored in infusors, in all cases protected from light.

Materials and Methods: HPLC-UV method has been employed for the determination of the drugs. The concentrations of the admixtures were 0.15 mg mL⁻¹ – 0.25 mg mL⁻¹ and 0.3 mg mL⁻¹ – 0.4 mg mL⁻¹ of haloperidol and ondansetron respectively; temperature of storage 25°C and 37°C.

Results: All solutions were initially clear and colorless but visible particles appear, in all cases, into the infusers after two days since their preparation.

Conclusions: From the results obtained we can concluded that the mixtures prepared in the conditions previously described are stable less of 48 hours.

Keywords: Ondansetron, haloperidol, compatibility, stability, palliative care

Key messages

What is already known on this subject

- The admixtures of ondansetron and haloperidol are recommended to be used in palliative care
- The stability of these admixtures are not known

What this study adds

- This study evaluated the stability and the compatibility of mixtures of haloperidol and ondansetron when stored in elastomeric infusers at two temperatures (25°C and 37°C).

1. Introduction

The administration of drugs by subcutaneous infusion is routinely practiced in palliative medicine. The World Health Organization (WHO) define palliative care as “an approach that improves the quality of life of patients and their families facing the problem associated with life-threatening illness, through the prevention and relief of suffering by means of early identification and impeccable assessment and treatment of pain and other problems, physical, psychosocial and spiritual.”¹ Their priority is to treat the physical symptoms caused by the progression of disease or the side effects of its treatment. To obtain optimal symptom control in these patients, the simultaneous administration of more than one drug is often required.² However, there are few published data on the compatibility and stability of drugs when administered together by this method.

When combinations of drugs are administered via subcutaneous infusion, drug incompatibility or loss of stability can occur. Incompatibility might cause drug precipitation or crystallization resulting in the blockage of the cannula, skin irritation and poor absorption.³ Physical and chemical instability may present a problem due to drug-drug, drug-diluent and drug-container interactions. Storage conditions are also important, because the mixture is not usually administered as soon as it is prepared. Physical incompatibilities result in visible (precipitate, color change, gas production) and invisible (Subvisible particles, variations in pH) reactions. Chemical incompatibilities can lead

to a decrease in drug bioavailability, drug degradation, and/or production of toxic products.

In the literature there are studies that have evaluated the compatibility and stability of various drug mixtures under different experimental conditions⁴⁻¹², however, it is necessary to extend this research to other mixtures that can be used in palliative care, whose compatibility and stability have not yet been established.¹³

Ondansetron is an antagonist of 5-hydroxytryptamine (serotonin) subtype 3 (5-HT₃) receptors. These receptors are located at the periphery of the vagal nerve terminals and at the central level in the postrema area of the brain. Cytotoxic drugs and radiation damage the gastric mucosa, causing serotonin release from cells of the gastrointestinal tract. Stimulation of 5-HT₃ receptors causes the emission of sensory signals to the center of the vomit. When ondansetron binds to these receptors, it blocks the emesis produced by the release of serotonin. This drug is indicated in the control of nausea and vomiting induced by cytotoxic chemotherapy and radiotherapy, and for the prevention of postoperative nausea and vomiting.¹⁴ In a previous work recently published by us there are a revision about the stabilities studies of ondansetron alone and in mixture with other drugs.¹⁵

Haloperidol has been found to be very efficient in controlling agitation with or without pain, nausea and/or vomiting of central origin, intestinal obstruction, and delirium.¹⁶ Haloperidol is a conventional antipsychotic drug and it is one of the first medicines that were used in the 20th century for the treatment of mental illness. The stability of this drug has been studied in 5% dextrose,¹⁷ and in admixtures has been previously described with tramadol,⁸ diamorphine hydrochloride¹⁸ and scopolamine N-butyl bromide.⁵ Also, the compatibility of tertiary blends with haloperidol, tramadol and dexketoprofen,¹⁹ or haloperidol, tramadol and hyoscine,²⁰ has been analysed.

The aim of this research was to investigate the compatibility and stability of haloperidol-ondansetron at two levels of concentrations and stored at two different temperatures all of these protected from the light.

2. Materials and methods

2.1. Materials

Commercial haloperidol ampoules of 5 mg mL⁻¹ (Dr. Esteve Laboratory, Spain) were employed. Ondansetron ampoules of 2 mg mL⁻¹ (Fresenius Kabi, Spain). Sodium chloride 0.9% was obtained from Fresenius Kabi, Spain. Methanol (HPLC grade) was purchased from Merck-Corporation (Darmstadt, Germany). Other chemical and solvents were of analytical grade and obtained from Merck (Darmstadt, Germany). High purity water (resistivity 18.2 MΩ cm) obtained by a Milli-Q water purification system (Millipore, Bedford, MA, USA) was used throughout this work.

2.2. Preparation of sample solutions

The concentrations of the mixtures were 0.25 mg mL⁻¹–0.15 mg mL⁻¹ and 0.4 mg mL⁻¹–0.3 mg mL⁻¹ of ondansetron and haloperidol respectively, which were prepared in 0.9% NaCl and conserved at 25°C and 37°C each one, an oven Selecta (INCUDIGIT 19L 001246) has been used for this purpose. Each one of the samples was stored in three elastomeric infusers protected from the light.

2.3. Preparation of standard solutions

For the first mixture mentioned above, four standards have been prepared by adequate dilution from the sample (0.25 mg mL⁻¹ ondansetron-0.15 mg mL⁻¹ haloperidol) to obtain different concentrations included between 5 and 15 mg L⁻¹ for ondansetron and between 3 and 9 mg L⁻¹ for haloperidol admixture respectively. The same manner from the second mixture, five standards solutions were prepared by adequate dilution from the sample (0.4 mg mL⁻¹ ondansetron-0.3 mg mL⁻¹ haloperidol) to obtain different concentrations included between 4 and 20 mg L⁻¹ for ondansetron and between 3 and 15 mg L⁻¹ for

haloperidol admixture respectively. The standards were divided into different aliquot parts, stored in eppendorf tubes and frozen until each analysis day.

2.4. Instrument and chromatographic conditions

HPLC analysis was performed at room temperature ($\sim 25^{\circ}\text{C}$) using a Shimadzu LC-6A pump equipped with Rheodine 7125 injection valve 20 μL , a Shimadzu SPD-6A spectrophotometric detector working at 254 nm. The signal from the detector was recorder and integrated with a chromatography data system Shimadzu C-R6A chromatopac; a LiChrospher $\text{\textcircled{R}}$ 100 C18 (5 μm) LiChroCART $\text{\textcircled{R}}$ 250-4 column was employed. The mobile phase consisted of methanol: KH_2PO_4 0.05 M, adjusted to pH 3 with H_3PO_3 (60:40, v/v) delivered at flow rate of 1.0 mL min^{-1} . The sample injection volume was 20 μL , and triplicate injections were performed for every sample. The signal was recorded during 8 minutes and the retention times were 3.6 for ondansetron and 6.6 min for haloperidol.

2.5. Physical stability study

The physical stability of both drugs was determined by visual inspection of each sample control, with no colour change or appearance of turbidity, and no precipitation and particle agglomeration. Visual inspection was done before of the determination ondansetron and haloperidol concentrations by HPLC.

2.6. Chemical stability study

Stability of the mixture was defined as retention of at least 90% of the initial mixture concentration which was defined as 100%, and subsequent sample concentrations were expressed as a percentage of the initial concentration.

2.7. Forced degradation analysis

These studies are required to demonstrate specificity of stability indicating methods and also provide an insight into degradation pathways and degradation products of the drug substance.^{21,22}

For this purpose five studies were made over each drug solution: acid, base, heat, UV light and hydrogen peroxide.

3. Results and discussion

3.1. Accelerated degradation study

The subsequent trials were carried out over each drug solution (6 mg mL⁻¹ of ondansetron or 20 mg mL⁻¹ of haloperidol).

pH study: To aliquot of 500 µL of each drug were added different amounts of HCl 1 M or NaOH 1 M (100, 250 and 500 µL). Additions of HCl and NaOH have not influence about the chromatographic signal of haloperidol. In the case of ondansetron, a new signal appears to 1.9 min when the HCl volume added was 250 or 500 µL being it higher when the volume and the time increases. On the other hand, the addition of NaOH about ondansetron signal gives two new signal (1.8 and 2.6 min). These signals enhanced with the volume of NaOH added and stay constant with the time.

Heat study: Two samples of each drug were heated at 40°C and 60°C during different times (from 10 to 60 minutes). No significant changes were observed in the chromatograms in all cases.

UV light: One sample of each drug was subject to UV irradiation during several days. The signal of the haloperidol diminished with the time of exposition. With respect to the ondansetron a new signal appears at 2.2 min and also increased with the time while the peak area at 3.6 min diminished with the time.

Oxidants: To aliquots of 500 µL of each drug were added different amounts of H₂O₂ 3% (100, 250, 500 µL). No effects were observed for

haloperidol while for ondansetron appears two new signal at 1.9 and 2.8 min and whose areas enhanced with the volume of oxidant added.

3.2. Physical stability study

The mixtures stored into infusers, initially clear and colourless, precipitated after 48 hours from its preparation.

3.3. Chemical stability study

Statgraphics Centurion XVI program was used for data analysis. Table 1 shows the statistical study of the data. Calibration curves were linear over the concentration range used with acceptable correlation coefficients as can be seen in table 2. In the Figures 1 and 2 are represented the percentages remaining for each mixture at 25°C and 37°C.

4. Conclusions

This study evaluated the stability and the compatibility of mixtures of haloperidol and ondansetron when stored in elastomeric infusers at two temperatures (25°C and 37°C). On the basis of our results, we suggest that subcutaneous infusion solutions, stored in elastomeric infusers and containing haloperidol-ondansetron (at the concentration ranges assayed) may be prepared and used with confidence for 48 h after preparation.

Table 1. Statistical evaluation of data for different stability studies

<i>Haloperidol 150 mg L⁻¹- Ondansetron 250 mg L⁻¹ 25° C</i>							
<i>Haloperidol (mg L⁻¹)</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>RSD (%)</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Confidence level</i>	
						<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
3	34426.6	2631.4	7.64	29302	40185	32531	36322.1
6	72808	3170.59	4.35	66262	81551	70912.5	74703.5
7.5	103573	9905.25	9.56	84110	115569	101677	105468
9	132389	7015.76	5.30	115031	140775	130493	134285
<i>Ondansetron (mg L⁻¹)</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>RSD (%)</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Confidence level</i>	
						<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
5	46911.5	4837.56	10.31	40269	56383	42505.3	51317.6
10	126782	8952.36	7.06	113568	144000	122500	131064
12.5	213784	20958.8	9.80	170712	244406	209378	218190
15	282907	12159.7	4.30	253262	296246	278365	287448
<i>Haloperidol 150 mg L⁻¹- Ondansetron 250 mg L⁻¹ 37° C</i>							
<i>Haloperidol (mg L⁻¹)</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>RSD (%)</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Confidence level</i>	
						<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
3	34695.2	5055.33	14.57	27213	50498	32995.2	36395.2
6	75862.1	4871.85	6.42	67074	83749	74129.7	77594.5
7.5	98015.4	4211.78	4.30	87433	104577	96248.7	99782.1
9	131384	11391.8	8.67	112838	152700	129684	133084
<i>Ondansetron (mg L⁻¹)</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>RSD (%)</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Confidence level</i>	
						<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
5	54124.5	4978.36	9.20	45417.0	67052.0	50410.3	57838.7
10	142591	10187.9	7.14	125569	164360	138948	146233
12.5	199145	13553.1	6.81	178647	234189	195503	202787
15	270662	20386.6	7.53	224855	308082	267088	274236
<i>Haloperidol 300 mg L⁻¹- Ondansetron 400 mg L⁻¹ 25° C</i>							
<i>Haloperidol (mg L⁻¹)</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>RSD (%)</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Confidence level</i>	
						<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
3	32140.9	1936.97	6.02	28945	35592	26927.4	37354.3
6	67809.2	2032.03	2.99	63921	71435	63078.1	72540.3
9	99662.1	3550.02	3.56	90854	104148	94785.4	104539
12	154558	7968.24	5.16	139751	170106	149960	159155
15	199046	9161.04	4.60	184858	218365	194315	203777
<i>Ondansetron (mg L⁻¹)</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>RSD (%)</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Confidence level</i>	
						<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
4	33004.4	2071.03	6.27	28479	36324	22967.6	43041.2
8	85759.5	5508.41	6.42	78115	94037	76296.7	95222.3
12	149754	15704.3	10.49	122502	176570	139717	159791
16	265035	14593.8	5.51	243688	290900	255572	274498
20	348239	8922.38	2.56	332641	363157	338502	357976



<i>Haloperidol 300 mg L⁻¹- Ondansetron 400 mg L⁻¹ 37° C</i>							
<i>Haloperidol (mg L⁻¹)</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>RSD (%)</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Confidence level</i>	
						<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
3	34390.7	5717.93	16.62	24508	50195	31564.5	37216.9
6	74437.2	5594.48	7.52	64662	83112	71611	77263.4
9	110952	10204.5	9.19	96905	138969	108126	113778
12	151654	14133.3	9.32	132560	177108	148827	154480
15	202465	15095.5	7.46	163237	222354	199639	205292
<i>Ondansetron (mg L⁻¹)</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>RSD (%)</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Confidence level</i>	
						<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
4	41394.3	8997.07	21.73	27092	66656	34902.1	47886.4
8	106721	14494.8	13.58	79022	127928	100228	113213
12	175981	17486.2	9.94	134287	219521	169488	182473
16	254444	35293.2	13.87	178709	312767	247952	260937
20	353304	34381.3	9.73	227277	390679	346812	359796

Table 2. Regression equations for admixtures.

Admixtures Haloperidol- Ondansetron (mg mL⁻¹)	Temperature	Drug	Regression equation²³
0.150 – 0.250	25°C	Haloperidol	Slope: 15717.4 ± 871.1 ^a Intercept: -13829.8 ± 5291.5 ^a R ² = 0.991
		Ondansetron	Slope: 23688.2 ± 2983.7 ^a Intercept: -84090.8 ± 33566.6 ^a R ² = 0.970
	37°C	Haloperidol	Slope: 15726.0 ± 1295.5 ^a Intercept: -15264.1 ± 8744.9 ^a R ² = 0.987
		Ondansetron	Slope: 21284.1 ± 1766.1 ^a Intercept: -59512.8 ± 19868.1 ^a R ² = 0.986
0.300 – 0.400	25°C	Haloperidol	Slope: 14018.6 ± 803.9 ^a Intercept: -15524.5 ± 7999.5 ^a R ² = 0.990
		Ondansetron	Slope: 20243.6 ± 1648.3 ^a Intercept: -66565.0 ± 21867.6 ^a R ² = 0.980
	37°C	Haloperidol	Slope: 13778.8 ± 494.0 ^a Intercept: -9229.8 ± 4915.2 ^a R ² = 0.996
		Ondansetron	Slope: 19288.6 ± 960.8 ^a Intercept: -45093.9 ± 12746.5 ^a R ² = 0.993

^a Standard error for regression equation obtained by Statgraphics program



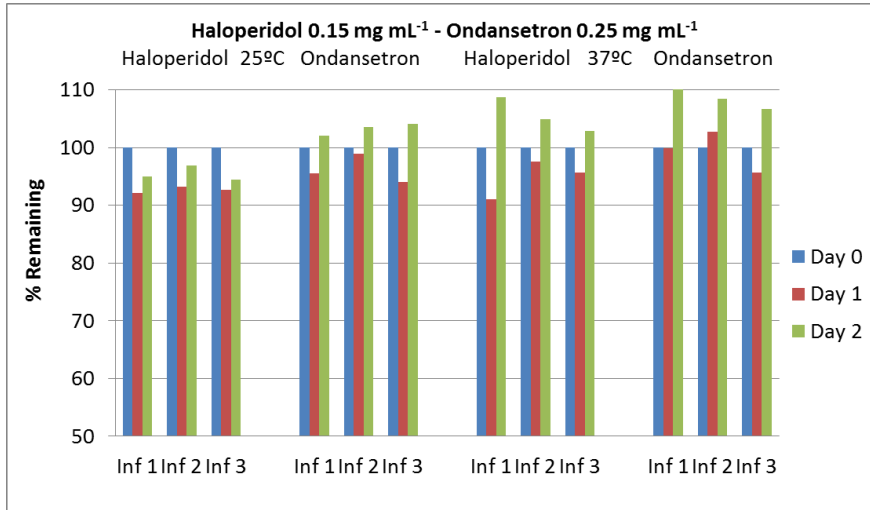


Figure 1. Percentages of mixtures remaining at 25°C and 37°C

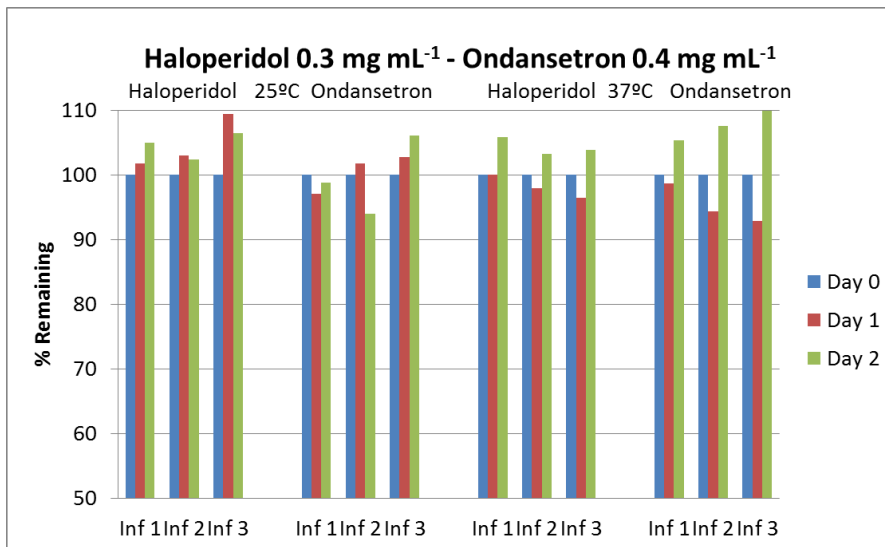


Figure 2. Percentages of mixtures remaining at 25°C and 37°C

Acknowledgements: The authors thanks to Consejería de Igualdad Salud y Políticas Sociales (Junta de Andalucía) for supporting this study (PI-0013-2013).

Competing Interest: The authors have declared that no competing interest exists.

References

1. "WHO Definition of Palliative Care". 2012. World Health Organization. Retrieved March 16.
2. Doran J, 2005. Palliative care pain management. Practice guidelines. NRAHS Clinical Standards Committee. Northern Rivers Area Health Service. <http://www.pallitivedrugs.com>, Australia.
3. Grassby PF, Hutchings L. Drug combinations in syringe drivers: the compatibility and stability of diamorphine with cyclizine and haloperidol. *Palliat Med* 1997;11:217–24.
4. Vermeire A, Remon JP, Schrijvers D, *et al.* A new method to obtain and present complete information on the compatibility: study of its validity for eight binary mixtures of morphine with drugs frequently used in palliative care. *Palliat Med* 2002;16:417–24.
5. Barcia E, Reyes R, Azuara ML, *et al.* Compatibility of haloperidol and hyoscine-N-butyl bromide in mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care. *Support Care Cancer* 2003;11:107–13.
6. Good PD, Schneider JJ, Ravenscroft PJ. The compatibility and stability of midazolam and dexamethasone in infusion solutions. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:471–5.
7. Barcia E, Reyes R, Azuara ML, *et al.* Stability and compatibility of binary mixtures of morphine hydrochloride with hyoscine-n-butyl bromide. *Support Care Cancer* 2005;13:239–45.
8. Negro S, Martin A, Azuara ML, *et al.* Stability of tramadol and haloperidol for continuous subcutaneous infusion at home. *J Pain Symptom Manage* 2005;30:192–9.



9. Negro S, Reyes R, Azuara ML, *et al.* Morphine, haloperidol and hyoscine N-butyl bromide combined in s.c. infusion solutions: Compatibility and stability. Evaluation in terminal oncology patients. *Inter J Pharma* 2006;307:278–84.
10. Destro M, Ottolini L, Vicentini L, *et al.* Physical compatibility of binary and ternary mixtures of morphine and methadone with other drugs for parenteral administration in palliative care. *Support Care Cancer* 2012;20:2501–9.
11. Fernandez-Campos F, Mallandrich M, Calpena AC, *et al.* Stability Studies of binary and ternary mixtures containing morphine, midazolam, levomepromazine and hyoscine butylbromide for parenteral administration. *J Pharm Pharma* 2013;65:379–89.
12. Espinosa-Bosch M, Sánchez-Rojas F, Bosch-Ojeda C. Binary mixtures of morphine and furosemide: Compatibility and stability at different concentrations. *Indian J Pharm Edu Res* 2015;49:S75–S80.
13. Dickman A, Bickerstaff M, Jackson R, *et al.* Identification of drug combinations administered by continuous subcutaneous infusion that require analysis for compatibility and stability. *BMC Palli Care* 2017;16:22–8.
14. Currow DC, Coughlan M, Fardell B, *et al.* Use of ondansetron in palliative medicine. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:302–7.
15. Espinosa-Bosch M, Ruiz-Sánchez AJ, Sánchez-Rojas F, *et al.* Review of analytical methodologies for the determination of 5-HT₃ receptor antagonists. *Microchem J* 2017;132:341–50.
16. Lord M, Clarke R. Palliative care. Controlling gastrointestinal symptom. *Pharm J* 1995;254:511–4.
17. Das Gupta V, Steward KR. Stability of haloperidol in 5% dextrose injection. *Am J Hosp Pharm* 1982;39:292–4.

18. Collins, AJ, Abethell JA, Holmes SG, *et al.* Stability of diamorphine hydrochloride with haloperidol in prefilled syringes for continuous subcutaneous administration. *J Pharm Pharmacol* 1986;38:51P.
19. Salmerón-García A, López-López E, Román E, *et al.* Compatibility of haloperidol and hyoscine-N-butyl bromide in mixtures for subcutaneous for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care. *Support Care Cancer* 2003;11:107–13.
20. Negro S, Martín A, Azuara L, *et al.* Compatibility and stability of ternary admixtures of tramadol, haloperidol, and hyoscine. *J Palliat Med* 2010;13:273–7.
21. Singh S, Junwal M, Modhe G, *et al.* Forced degradation studies to assess the stability of drugs and products. *Trends Anal Chem* 2013;49:71–8.
22. Blessy M, Patel RD, Prajapati PN, *et al.* Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs-A review. *J Pharm Anal* 2014;4:159–65.
23. Statgraphics® Centurion XVI, © 2010 StatPoint Technologies, Inc. Available from <http://www.STATGRAPHICS.com>

III.5. Determination of compatibility and stability of haloperidol and morphine mixtures used in palliative care

Brazilian Journal of Pharmaceutical Science 2018;54(2):e17352

Espinosa Bosch M., Sánchez Rojas F., Bosch Ojeda C.

ABSTRACT

With the aim of controlling various symptoms, possible to use mixtures of different drugs within infusion devices. This should take into account the compatibility of the mixture. Factors influence the compatibility and stability of the mixtures are: drug type, concentration, solvent, temperature and light. When evaluating the compatibility of the mixtures for infusion for subcutaneous via is important to consider infusion devices used and the conditions of light and temperature should simulate as far as possible the conditions in practice assistance. There are diverse studies that analyze the compatibility of drug mixtures, but there are still many possible combinations of drugs for which evidence is not available. The objective of this work is to study the compatibility and stability of several mixtures of haloperidol and morphine that can be used in solution for subcutaneous infusion.

Keywords: Haloperidol/stability/compatibility. Morphine/stability/compatibility. Mixtures. Palliative care.

1. Introduction

Cancer patients who are in the terminal phase simultaneously suffer from various symptoms such as pain, nausea, anxiety, gastrointestinal obstruction and weakness, so that to control these symptoms, simultaneous administration of morphine with other drugs, including haloperidol, is necessary (Schrijvers *et al.*, 1998).

On the other hand, many patients have great difficulty in taking oral medications. In these patients, portable infusion pumps offer the

possibility of continuous parenteral administration of drugs while maintaining patient autonomy. To avoid the use of different infusion needles it is very useful to mix different drugs in a single infuser (Graham, Clark, 2005).

In the subcutaneous administration of drug mixtures, by means of infusers, incompatibility thereof or loss of stability may occur. Incompatibility may lead to precipitation or crystallization of the drugs leading to cannula blockage, skin irritation and malabsorption (Grassby, Hutchings, 1997).

The physical compatibility and / or stability of mixtures of several drugs in solution for use in subcutaneous infusion has been extensively studied, although in some studies only a visual inspection of the samples was performed, thus obtaining information on the physical compatibility but not on the chemical stability of the drugs in the mixture (Barcia *et al.*, 2003; Barcia *et al.*, 2005; Good, Schneider, Ravenscroft, 2004; Negro *et al.*, 2006; Negro *et al.*, 2007).

Morphine is an opioid analgesic used for the treatment of moderate to severe pain. It is recommended by the WHO for the relief of moderate cancer-related pain. It is the opioid of choice in palliative and terminal care. Morphine is predominantly cleared from body by metabolism to morphine-3-glucuronide (M3G) and morphine-6-glucuronide (M6G). Haloperidol is a neuroleptic, conventional antipsychotic drug that is part of the butyrophenones.

The objective of this work is to evaluate the compatibility and stability of the mixtures of morphine and haloperidol prepared with NaCl 0.9% at different concentrations stored in elastomeric infusers at 25°C and 37°C and with protection of light.

2. Materials and methods

2.1. Chemical and reagents

Commercial morphine ampoules of 20 mg mL⁻¹ (Morphine, Braun, Spain) and commercial haloperidol ampoules of 5 mg mL⁻¹ (Dr. Esteve

Laboratory, Spain) were employed. Sodium chloride 0.9% was obtained from Fresenius Kabi, Spain. Other chemical and solvents were of analytical grade and obtained from Sigma-Aldrich, Germany. High purity water (resistivity 18.2 M Ω cm) obtained by a Milli-Q water purification system (Millipore, Bedford, MA, USA) was used throughout this work.

2.2. Drug mixtures

The doses of morphine and haloperidol assayed in the study were chosen taking into consideration those more frequently used by the units of palliative care in our region. The doses assayed were 0.80 mg mL⁻¹ – 0.15 mg mL⁻¹, 1.60 mg mL⁻¹ – 0.15 mg mL⁻¹ and 3.0 mg mL⁻¹ – 0.3 mg mL⁻¹ of morphine and haloperidol respectively, which were prepared in 0.9% normal saline for injection and stored at two temperatures, 25 °C and 37 °C each one, employing a bacteriological and culture oven with temperature and time regulation and digital reading, Selecta (INCUDIGIT 19L 2001246). Each of these six alternatives were prepared in triplicate in elastomeric infuser (type Travenol Baxter®) and protected from light. From each mixture, five standards of different concentrations were prepared. The standards were divided into different aliquot parts, stored in Eppendorf tubes and frozen until each analysis day. All the procedures were done under aseptic conditions and using sterile drug solutions. Each day of analysis, the admixtures were conveniently diluted to obtain the concentrations adequate for the final measurement.

2.3. Physical stability study

The physical stability of the samples was assessed by visual examination during all studied days for color change and/or precipitation.

2.4. Chemical stability study

Mixtures concentrations were determined by a stability-indicating HPLC method. HPLC analysis was performed at room temperature (~25°C) using a Shimadzu LC-6A pump equipped with Rheodine 7125 injection valve 20 μ L, a Shimadzu SPD-6A spectrophotometric detector

working at 254 nm. The signal from the detector was recorder and integrated with a chromatography data system Shimadzu C-R6A chromatopac; a LiChrospher® 100 C18 (5 µm) LiChroCART® 250-4 column was employed. The mobile phase consisted of methanol:KH₂PO₄ 0.05 M, adjusted to pH 3 with H₃PO₃ (60:40, v/v) delivered at flow rate of 1.0 mL min⁻¹. The sample injection volume was 20 µL, and triplicate injections were performed for every sample. The signal was recorded during 12 minutes and the retention times were 2.8 for morphine and 9.8 min for haloperidol (Figure 1). The initial concentration of mixture was defined as 100%, and subsequent sample concentrations were expressed as a percentage of the initial concentration. Stability of the mixture was defined as retention of at least 95 % of the initial mixture concentration.

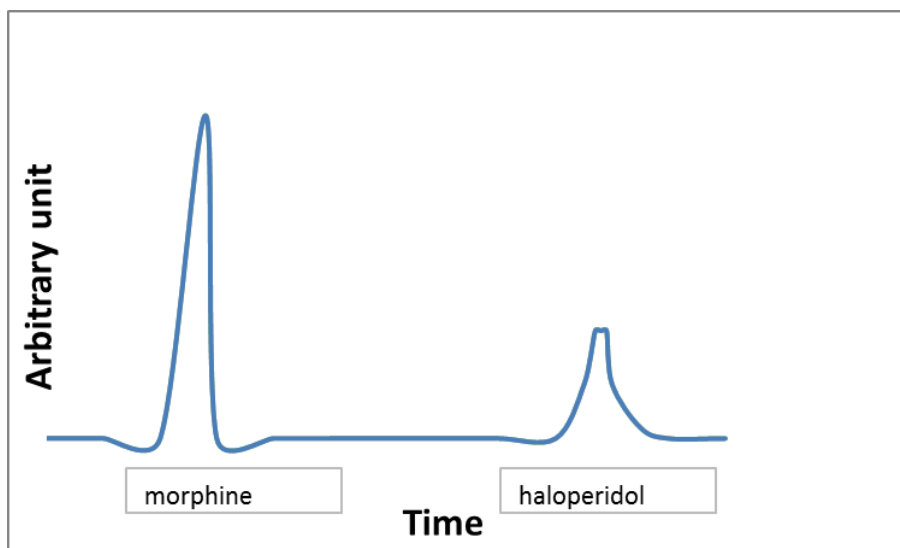


Figure 1. Chromatogram of the admixture morphine-haloperidol.

2.5. Forced degradation studies

Forced degradation study is a complementary part of stability testing where the influence of various stresses factors, such as pH, temperature, light, etc. are investigated (Blessy *et al*, 2014; Singh *et al*. 2013).

In this work, five different studies were carried out for this purpose over the mixture solution: acid, base, heat, UV light and hydrogen peroxide.

2.6. Compatibility and stability studies

The compatibility and stability studies were carried out at two different temperatures ($25\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ and $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$), and all drug mixtures were protected from direct light exposure. All solutions were assayed in triplicate with three replicates in each case. At different times, the samples were examined for any development and/or change in color. Also, the drug mixtures were examined for signs of precipitation or cloudiness (turbidity) and gas production under bright light against a dark background.

3. Results and discussion

3.1. Accelerated degradation study

For the performance of this accelerated degradation study, samples of the morphine-haloperidol mixture have been subjected to specific conditions to evaluate the physical and / or chemical changes that may occur during the analysis. The subsequent studies were made over mixture solutions containing 20 mg L^{-1} of morphine and 20 mg L^{-1} of haloperidol.

3.1.1. pH study

To aliquots of $500\text{ }\mu\text{L}$ of mixture were added different amounts of HCl or NaOH (1 M) (100, 250 and $500\text{ }\mu\text{L}$). Additions of HCl have not influence about the chromatographic signal of haloperidol. The area diminishes by effect dilution when the amount of degradant is higher and also the signal is constant with the time. In the case of morphine, the signals are kept constant over time for a volume of $100\text{ }\mu\text{L}$, but the influence of 1M HCl is observed because increasing the amount of acid added increases the value of the signal at the same time as increasing study time.

With NaOH 1 M, the haloperidol retention time is shifted to 10 min while the retention time of the morphine goes to 2.5 min. These signals decrease as the amount of added NaOH increases and also with the time. In addition, two new signals are obtained at different times that increase over time and the amount of NaOH added.

3.1.2. Heat study

Two samples of mixture solutions were heated at different temperatures (40°C and 60°C) during different times (from 5 to 60 minutes). No significant changes were observed in the chromatograms in all cases.

3.1.3. UV light

A mixture solution was subject to UV irradiation during several days. Retention times of haloperidol and morphine did not vary during the degradation study with ultraviolet light, however, two new signals were obtained at 3.5 min and 6.5 min, indicating the appearance of degradation products. The signal corresponding to haloperidol decreases as the exposure time increases, while the signal corresponding to the morphine remains constant. The signal at 3.5 min appears at 52 hours of exposure, while the signal at 6.5 min appears at 28 hours of exposure, both increase with time.

3.1.4. Oxidant

To aliquots of 500 µL of mixture were added different amounts of H₂O₂ 3% (100, 250 and 500 µL). Additions of H₂O₂ have not influence about the chromatographic signal of haloperidol. The area diminishes by effect dilution when the amount of degradant is higher and also the signal is constant with the time. In the case of morphine, the signals increase as the added volume of the oxidizing agent increases, remaining constant with the study time for each volume.

3.2. Physical stability study

All solutions were initially clear and colorless but visible particles appear, in all cases, into the infusers after several days since their preparation. The results are shown in Table 1.

3.3. Chemical stability study

Calibration curves were linear over the concentration range used with good correlation coefficients. The linearity of the method was evaluated at five concentration levels injected by triplicate.

All the physically stable solutions were chromatographed. The experimental data were processed making use of the Statgraphics Centurion XVI program. The standard calibration curves exhibited good linearity over the range of concentrations tested, with correlation coefficients greater than 0.999 in all cases as can be seen in Table 2. The percentages remaining for each mixture at two studied temperatures (25°C and 37°C) are shown in figures 2, 3 and 4. Although the admixtures were measured during ten days from the preparation, the figures show the values for the admixtures were they are considered stables (Table 1).

Table 1. Physical stability study

Turbidity appearance	Morphine - Haloperidol (mg mL ⁻¹)					
	0.8 - 0.15		1.6 - 0.15		3 - 0.3	
	25 °C	37 °C	25 °C	37 °C	25 °C	37 °C
Days	9	8	4	7	3	6

Table 2. Regression equations for admixtures

Admixtures Morphine- Haloperidol (mg mL ⁻¹)	T (°C)	Drug	Regression equation
0.8 – 0.15	25°C	Morphine	Slope: 3098.1 ± 23.6 ^a Intercept: 2676.6 ± 1862.7 ^a R ² = 0.9998
		Haloperidol	Slope: 12158.3 ± 122.3 ^a Intercept: -16345.0 ± 1805.4 ^a R ² = 0.9997
0.8 – 0.15	37°C	Morphine	Slope: 2246.9 ± 40.7 ^a Intercept: 13822.2 ± 3568.8 ^a R ² = 0.9993
		Haloperidol	Slope: 15371.0 ± 92.1 ^a Intercept: -39599.1 ± 1514.5 ^a R ² = 0.9999
1.6 – 0.15	25°C	Morphine	Slope: 2128.5 ± 32.6 ^a Intercept: 20394.6 ± 5141.4 ^a R ² = 0.9993
		Haloperidol	Slope: 15225.4 ± 435.7 ^a Intercept: -43010.0 ± 7160.2 ^a R ² = 0.9990
	37°C	Morphine	Slope: 2112.8 ± 32.3 ^a Intercept: 35730.5 ± 5669.3 ^a R ² = 0.9995
		Haloperidol	Slope: 15118.6 ± 36.3 ^a Intercept: -37417.1 ± 597.9 ^a R ² = 0.9999
3 – 0.3	25°C	Morphine	Slope: 2203.1 ± 20.2 ^a Intercept: 18861.4 ± 2571.3 ^a R ² = 0.9997
		Haloperidol	Slope: 16420.9 ± 324.9 ^a Intercept: -39659.2 ± 4136.3 ^a R ² = 0.9990
	37°C	Morphine	Slope: 2182.0 ± 36.1 ^a Intercept: 13553.8 ± 4599.9 ^a R ² = 0.9992

		Haloperidol	Slope: 15574.3 ± 588.5^a Intercept: -34825.0 ± 8187.6^a $R^2 = 0.9990$
--	--	-------------	--

^a Standard error for regression equation obtained by Statgraphic program

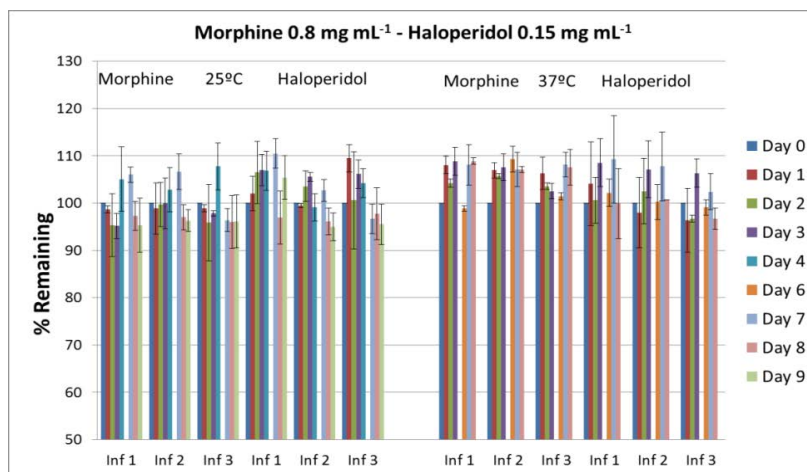


Figure 2. Percentages of mixtures remaining at 25°C and 37°C.

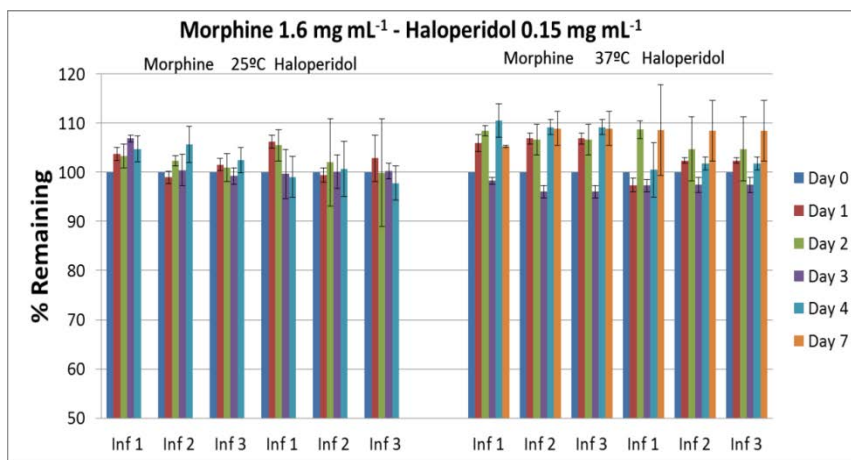


Figure 3. Percentages of mixtures remaining at 25°C and 37°C.

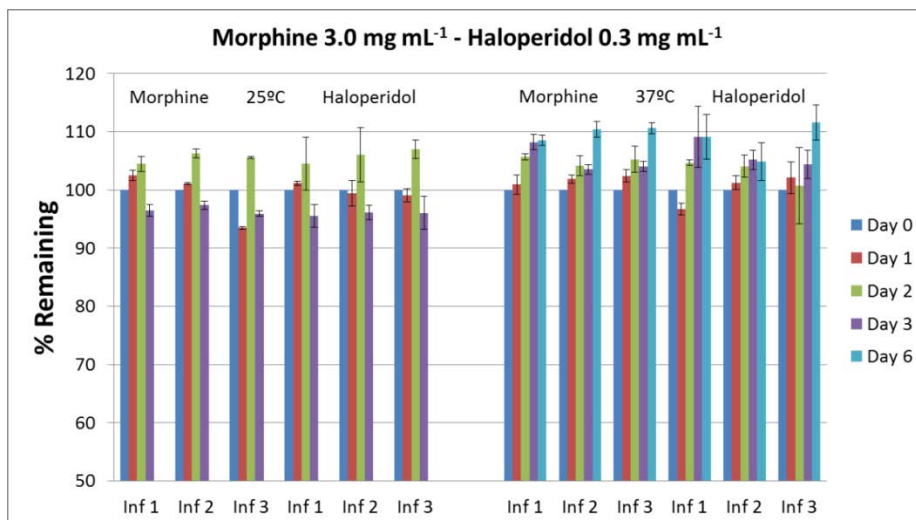


Figure 4. Percentages of mixtures remaining at 25°C and 37°C.

4. Conclusions

The administration of mixtures in palliative care has become increasingly popular over the last years. Some mixtures of drugs have proven stability, but there is lack of evidence about the stability and compatibility of the combination of haloperidol-morphine at different concentrations stored into infuser. After this study we concluded that morphine and haloperidol mixtures in saline solution are stable for at least three days when stored in an elastomeric infuser at room temperature or near body temperature in a concentration range of 0.15-0.8 mg mL⁻¹ and 0.3-3.0 mg mL⁻¹ haloperidol-morphine respectively.

Acknowledgements The authors thank to Consejería de Igualdad Salud y Políticas Sociales (Junta de Andalucía) for supporting this study (PI-0012-2013)

Competing interests Authors have declared that no competing interests exist.

References

Barcia E, Reyes R, Azuara ML, Sánchez Y, Negro S. Compatibility of haloperidol and hyoscine-N-butyl bromide in mixtures for subcutaneous

infusion to cancer patients in palliative care. *Support Care Cancer*. 2003;11(2):107-113.

Barcia E, Reyes R, Azuara ML, Sánchez Y, Negro S. Stability and compatibility of binary mixtures of morphine hydrochloride with hyoscine-N-butyl bromide. *Support Care Cancer*. 2005;13(4):239-245.

Blessy M, Patel RD, Prajapati PN, Agrawal YK. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs-A review. *J Pharm Anal*. 2014;4(3):159-165.

Good PD, Schneider JJ, Ravenscroft PJ. The compatibility and stability of midazolam and dexamethaxone in infusion solutions. *J Pain Symptom Manage*. 2004;27(5):471-475.

Graham F, Clark D. The syringe driver and the subcutaneous route in palliative care: the inventor, the history and the implications. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29(1):32-40.

Grassby PF, Hutchings L. Drugs combinations in syringe drivers: the compatibility and stability of diamorphine with cyclizine and haloperidol. *Palliat Med*. 1997;11(3):217-224.

Negro S, Reyes R, Azuara ML, Sánchez Y, Barcia E. Morphine, haloperidol and hyoscine N-butyl bromide combined in s.c. infusion solutions: Compatibility and stability. Evaluation in terminal oncology patients. *Inter J Pharma*. 2006;307(2):278-284.

Negro S, Salama A, Sánchez Y, Azuara ML, Barcia E. Compatibility and stability of tramadol and dexametaxone in solution and its use in terminally ill patients. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32(5):441-444.

Schrijvers D, Tai-apin C, De Smet MC, Cornil P, Vermorken JB, Bruyneel P. Determination of compatibility and stability of drugs used in palliative care. *J Clin Pharm Ther*. 1998;23(4):311-314.

Singh S, Junwal M, Modhe G, Tiwari H, Kurmi M, Parashar N, Sidduri P, et al. Forced degradation studies to assess the stability of drugs and products. Trends Anal Chem. 2013;49:71-88.

Statgraphics® Centurion XVI© 2010 StatPoint Technologies, Inc.
Available from <http://www.STATGRAPHICS.com>

IV. RESULTADOS DE ESTABILIDAD DE MEZCLAS

La fase de encuesta nos proporcionó un listado priorizado de mezclas de medicamentos según los criterios de utilización, frecuencia y prioridad subjetiva por parte de los encuestados (tabla 6, que se vuelve a reproducir a continuación).

Siguiendo este orden, se describe la información disponible sobre la estabilidad de las mismas, referenciando de dónde procede la información, tanto de la búsqueda bibliográfica como de los estudios experimentales realizados en este proyecto de investigación.

La evidencia encontrada se clasifica en calidad alta, media o baja según los siguientes criterios:

- Calidad de la evidencia alta: cuando existe al menos un estudio publicado que demuestra la estabilidad química y física de los componentes en suero fisiológico y en infusor
- Calidad de la evidencia media: cuando se demuestra estabilidad química y física en condiciones diferentes (mezclas en suero glucosado o agua, acondicionadas en polipropileno, vidrio,...)
- Calidad de la evidencia baja: cuando únicamente disponemos de evidencia de estabilidad física, o hace referencia a experiencias individuales sin un protocolo adecuado para el estudio de la estabilidad

Mezcla	Orden de prioridad
Morfina – Midazolam	1
Morfina – butilescopolamina	2
Midazolam – butilescopolamina	3
Morfina - haloperidol	4
Morfina – escopolamina	5
Midazolam – escopolamina	6

Morfina – levomepromazina	7
Morfina – dexametasona	8
Morfina – metoclopramida	9
Midazolam – haloperidol	10
Midazolam – metoclopramida	11
Morfina – octreotido	12
Haloperidol – butilescolamina	13
Midazolam – levomepromazina	14
Haloperidol – ondansetron	15
Haloperidol – octreotido	16
Morfina – furosemida	17
Metoclopramida – butilescolamina	18
Morfina – ondansetrón	19
Metoclopramida – escopolamina	20
Midazolam – ondansetron	21
Furosemida – metoclopramida	22
Furosemida – ondansetron	23
Midazolam – furosemida	24
Haloperidol – tramadol	25

Tabla 6. Listado priorizado de mezclas derivado de la encuesta (tomada de la sección II.6.1)

Leyenda:

F = Física

Q = Química

SSF = Suero fisiológico

G5% = suero glucosado 5%

TA = temperatura ambiente

PP = jeringa de polipropileno

1. Morfina - midazolam

Mezcla compatible, calidad de la evidencia alta

Medicamento A: Morfina HCl B: Midazolam	Dosis (mg)	Vol. (ml)	Concentración (mg/ml)	Diluyente	Material acondicionamiento	Resultado	Ref
A	420	250	1,68	SSF	Infusor	Compatible (F) 7 días, TA	21
B	105		0,42				
A	300	60	5,00	SSF	Infusor	Compatible (F) 5 días, TA	21
B	75		1,25				
A	18	60	0,30	SSF y G5%	Infusor	Compatible (FQ) 15 días, TA	91
B	9		0,15				

Otras referencias: 33, 53, 59.

2. Morfina – butilescopolamina

Mezcla compatible, calidad de la evidencia media

Medicamento A: Morfina HCl B: Butilescopolamina	Dosis (mg)	Vol. (ml)	Concentración (mg/ml)	Diluyente	Material acondicionamiento	Resultado	Ref
A	100	60	1,67	SSF	PP	Compatible (FQ) 15 días, TA y frío	35
B	200		3,33				
A	100	60	1,67	SSF	PP	Compatible (FQ) 15 días, TA y frío	35
B	300		5,00				
A	100	60	1,67	SSF	PP	Compatible (FQ) 15 días, TA y frío	35
B	400		6,67				
A	300	60	5,00	SSF	PP	Compatible (FQ) 15 días, TA y frío	35
B	300		5,00				
A	300	60	5,00	SSF	PP	Compatible (FQ) 15 días, TA y frío	35
B	400		6,67				
A	600	60	10,00	SSF	PP	Compatible (FQ) 15 días, TA y frío	35
B	200		3,33				
A	600	60	10,00	SSF	PP	Compatible (FQ) 15 días, TA y frío	35
B	300		5,00				
A	600	60	10,00	SSF	PP	Compatible (FQ) 15 días, TA y frío	35
B	400		6,67				
A	420	250	1,68	SSF	Infusor	Compatible (F) 7 días, TA	21
B	420		1,68				
A	300	60	5,00	SSF	Infusor	Compatible (F) 5 días, TA	21
B	200		3,33				

Otras referencias: 32, 70, 87

3. Midazolam – butilescopolamina

Mezcla compatible, calidad de la evidencia media

Medicamento A: Midazolam B: Butilescopolamina	Dosis (mg)	Vol. (ml)	Concentración (mg/ml)	Diluyente	Material acondicionamiento	Resultado	Ref
A	105	250	0,42	SSF	Infusor	Compatible (F) 7 días, TA	21
B	420		1,68				
A	75	60	1,25	SSF	Infusor	Compatible (F) 5 días, TA	21
B	300		5,00				
A	72	60	1,20	G5%	Infusor	Compatible (FQ) 3 días, TA en mezcla ternaria con haloperidol	96
B	72		1,20				

Otras referencias: 104

4. Morfina - haloperidol

Mezcla compatible, calidad de la evidencia alta

Medicamento A: Morfina HCl B: Haloperidol	Dosis (mg)	Vol. (ml)	Concentración (mg/ml)	Diluyente	Material acondicionamiento	Resultado	Ref
A	420	250	1,68	SSF	Infusor	Compatible (F) 7 días, TA	21
B	112		0,45				
A	300	60	5,00	SSF	Infusor	Compatible (F) 5 días, TA	21
B	80		1,33				
A	48	60	0,8	SSF	Infusor	Compatible (FQ) 8 días, TA y 37°C	Investigación propia
B	9		0,15				
A	96	60	1,60	SSF	Infusor	Compatible (FQ) 4 días, TA y 37°C	Investigación propia
B	9		0,15				
A	180	60	3,00	SSF	Infusor	Compatible (FQ) 3 días, TA y 37°C	Investigación propia
B	18		0,30				

Otras referencias: 33, 50, 59, 70, 87, 91, 104

Evaluada en esta tesis: Se recomienda utilizar durante un máximo de 3 días, a las concentraciones evaluadas, con el tiempo tiene a precipitar. El acondicionamiento en infusor disminuye la estabilidad con respecto a otros materiales de acondicionamiento, por lo que otros estudios de estabilidad pueden no ser extrapolables si se almacenan en diferentes condiciones

5. Morfina – escopolamina

Mezcla compatible, calidad de la evidencia media

Medicamento A: Morfina HCl B: Escopolamina	Dosis (mg)	Vol. (ml)	Concentración (mg/ml)	Diluyente	Material acondicionamiento	Resultado	Ref
A	--	--	50,00	Agua	--	Compatible (Q) 14 días TA y 37°C	52
B	--		0,50				

Otras referencias: 32

6. Midazolam – escopolamina

Mezcla compatible, calidad de la evidencia alta

Medicamento A: Midazolam B: Escopolamina	Dosis (mg)	Vol. (ml)	Concentración (mg/ml)	Diluyente	Material acondicionamiento	Resultado	Ref
A	18,6	60	0,31	SSF, G5%	Infusor	Compatible (FQ) 15 días TA	91
B	75		1,25				

7. Morfina – levomepromazina

Mezcla incompatible, calidad de la evidencia baja

Otras referencias: Un estudio realizado con la sal sulfato de morfina⁴⁰ demuestra que la mezcla no es compatible. Otro estudio con la sal hidrocloreuro de morfina, la que se usa en nuestro medio, pero en mezcla ternaria con midazolam también resulta incompatible⁴¹. En algunas fuentes terciarias^{101,104} la mezcla aparece como compatible, pero no se han localizado los estudios experimentales que lo demuestren.

8. Morfina – dexametasona

Mezcla compatible, calidad de la evidencia media

Medicamento A: Morfina HCl B: Dexametasona	Dosis (mg)	Vol. (ml)	Concentración (mg/ml)	Diluyente	Material acondicionamiento	Resultado	Ref
A	420	250	1,68	SSF	Infusor	Compatible (F) 7 días, TA	21
B	52,5		0,21				
A	300	60	5,00	SSF	Infusor	Compatible (F) 5 días, TA	21
B	37,5		0,63				

Otras referencias: 32, 33, 50, 78

9. Morfina – metoclopramida

Mezcla compatible, calidad de la evidencia media

Medicamento	Dosis (mg)	Volumen (ml)	Concentración (mg/ml)	Diluyente	Material acondicionamiento	Resultado	Ref
A: Morfina HCl	420	250	1,68	SSF	Infusor	Compatible (F) 7 días, TA	21
B: Metoclopramida	280		1,12				
A	300	60	5,00	SSF	Infusor	Compatible (F) 5 días, TA	21
B	200		3,33				

Otras referencias: 32, 50, 63, 70

10. Midazolam - haloperidol

Mezcla compatible, calidad de la evidencia alta

Medicamento A: Midazolam B: Haloperidol	Dosis (mg)	Vol. (ml)	Concentración (mg/ml)	Diluyente	Material acondicionamiento	Resultado	Ref
A	105	250	0,42	SSF	Infusor	Compatible (F) 7 días, TA	21
B	52,5		0,21				
A	75	60	1,25	SSF	Infusor	Compatible (F) 5 días, TA	21
B	37,8		0,63				
A	37,8	60	0,63	SSF, G5%	Infusor	Compatible (FQ) 15 días, TA	91
B	12,6		0,21				
A	72	60	1,20	G5%	Infusor	Compatible (FQ) 3 días, TA en mezcla ternaria con butilescopolamina	96
B	12		0,20				
A	72	60	1,20	G5%	Infusor	Compatible (FQ) 3 días, TA en mezcla ternaria con butilescopolamina	96
B	48		0,8				

Otras referencias: 104

11. Midazolam – metoclopramida

Mezcla compatible, calidad de la evidencia media

Medicamento A: Midazolam B: Metoclopramida	Dosis (mg)	Vol. (ml)	Concentración (mg/ml)	Diluyente	Material acondicionamiento	Resultado	Ref
A	125	250	0,50	SSF	Infusor	Compatible (F) 7 días, TA	21
B	275		1,11				
A	90	60	1,50	SSF	Infusor	Compatible (F) 5 días, TA	21
B	200		3,33				
A	20	500	0,04	SSF	PE	Compatible (FQ) 15 días TA	110
B	10		0,02				
A	60	500	0,12	SSF	PE	Compatible (FQ) 15 días TA	110
B	30		0,06				
A	135	500	0,27	SSF	PE	Compatible (FQ) 15 días TA	110
B	60		0,12				

Otras referencias: 104

12. Morfina – octreotido

Mezcla compatible, calidad de la evidencia baja

Aparentemente compatible, por lo que aparece en algunas referencias^{32, 78, 101} pero no se dispone de la información detallada.

13. Haloperidol - butilescopolamina

Mezcla compatible, calidad de la evidencia alta. La concentración de la mezcla es importante para asegurar la estabilidad (debe ser menor de 1,25 mg/ml de haloperidol). Parece que la dilución en suero glucosado y la temperatura ambiente favorecen la estabilidad.

Medicamento A: Haloperidol B: Butilescopolamina	Dosis (mg)	Vol. (ml)	Concentración (mg/ml)	Diluyente	Material acondicionamiento	Resultado	Ref
A	37,2	60	0,62	SSF	Infusor	Compatible (F) 5 días, TA	21
B	300		5,00				
A	52,5	250	0,21	SSF	Infusor	Compatible (F) 7 días, TA	21
B	420		1,68				
A	75	60	1,25	SSF	Jeringa PP	Incompatible, precipita el haloperidol	34
B	600		10,00				
A	37,5	60	0,625	SSF	Jeringa PP	Compatible (FQ) 15 días TA, no refrigerar	34
B	600		10,00				

Otras referencias: 31, 87, 96, 104

14. Midazolam – levomepromazina

Datos poco concluyentes, calidad de la evidencia baja

Medicamento A: Midazolam B: Levomepromazina	Dosis (mg)	Vol. (ml)	Concentración (mg/ml)	Diluyente	Material acondicionamiento	Resultado	Ref
A	90	130	0,69	SSF	Infusor	Compatible (FQ) 5 días en frío, 48 TA. Siempre proteger de la Luz. Estudio en mezcla ternaria con morfina HCl	41
B	150		1,15				
A	300	130	2,30	SSF	Infusor	Incompatible en mezcla ternaria con morfina HCl	41
B			3,75				

En el estudio de Fernández Campos⁴¹ se demuestra que la protección de la luz que ofrece el infusor empleado (CE infusor LV 5ml/h System 2C1009K de Baxter) no ofrece suficiente protección frente a la luz. Puesto que la levomepromazina es un medicamento fotosensible, en caso de usar la mezcla en las condiciones ensayadas que se han demostrado estables, es necesario proteger de la luz con algún elemento adicional.

Otras referencias: 104

15. Haloperidol - ondansetrón

Ausencia de información en la búsqueda bibliográfica.

Mezcla incompatible por inestabilidad física (investigación propia de esta tesis)

Medicamento A: Haloperidol B: Ondansetrón	Dosis (mg)	Vol. (ml)	Concentración (mg/ml)	Diluyente	Material acondicionamiento	Resultado	Ref
A	9	60	0,15	SSF	Infusor	Incompatible por aparición de precipitado a las 48 horas	Investigación propia
B	15		0,25				
A	18	60	0,30	SSF	Infusor	Incompatible por aparición de precipitado a las 48 horas	Investigación propia
B	24		0,40				

16. Haloperidol – octreotido

Mezcla compatible, calidad de la evidencia baja

Medicamento A: Haloperidol B: Octreotido	Dosis (mg)	Vol. (ml)	Concentración (mg/ml)	Diluyente	Material acondicionamiento	Resultado	Ref
A	5	100	0,5	SSF	PP	Compatible (FQ) 96h a TA, no refrigerar. Estudio en mezcla de 5 fármacos con morfina, famotidina y midazolam	78
B	0,1		0,01				

17. Morfina - furosemida

Mezcla compatible, calidad de la evidencia alta (investigación propia derivada de esta tesis, previamente había datos inconcluyentes de estudios realizados en condiciones diferentes a las de interés para los CP)

Medicamento A: Morfina HCl B: Furosemida	Dosis (mg)	Vol. (ml)	Concentración (mg/ml)	Diluyente	Material acondicionamiento	Resultado	Ref
A	180	60	3,00	SSF	Infusor	Compatible (FQ) 8 días TA y 2 días a 37°C	Investigación propia
B	120		2,00				
A	60	60	1,00	SSF	Infusor	Compatible (FQ) 30 días TA y 2 días a 37°C	Investigación propia
B	36		0,60				

Otras referencias: 36, 104

18. Metoclopramida- butilescopolamina

Mezcla compatible, calidad de la evidencia baja

Medicamento A: Metoclopramida B: Butilescopolamina	Dosis (mg)	Vol. (ml)	Concentración (mg/ml)	Diluyente	Material acondicionamiento	Resultado	Ref
A	200	60	3,33	SSF	Infusor	Compatible (F) 5 días, TA	21
B	300		5,00				
A	275	250	1,11	SSF	Infusor	Compatible (F) 7 días, TA	21
B	420		1,68				

19. Morfina - ondansetrón

Información no disponible, las referencias encontradas utilizan morfina en la forma de sulfato, en las que aparentemente es compatible (57, 71)

20. Metoclopramida - escopolamina

Información no disponible

21. Midazolam – ondansetrón

Mezcla compatible, calidad de la evidencia baja

Medicamento A: Midazolam B: Ondansetrón	Dosis (mg)	Vol. (ml)	Concentración (mg/ml)	Diluyente	Material acondicionamiento	Resultado	Ref
A	58,3	35	1,67	SSF	Jeringa PP	Compatible (FQ) 24 horas TA	71
B	46,5		1,33				

22. Furosemida – metoclopramida

Ausencia de información en estudios experimentales. En algunas bases de datos la mezcla se define como incompatible.

23. Furosemida – ondansetrón

Ausencia de información en estudios experimentales. En algunas bases de datos la mezcla se define como incompatible.

24. Midazolam – furosemida

Mezcla compatible sólo en determinadas condiciones, calidad de la evidencia alta: máximo 24 horas sin superar las concentraciones que aparecen a continuación. La estabilidad en vidrio parece mayor que en infusor.

Medicamento A: Midazolam B: Furosemida	Dosis (mg)	Vol. (ml)	Concentración (mg/ml)	Diluyente	Material acondicionamiento	Resultado	Ref
A	18	60	0,30	SSF	Infusor	Compatible (FQ) 2 días a TA, 24h a 37°C	Investigación propia
B	36		0,60				
A	18	60	0,30	SSF	Infusor	Compatible (FQ) 24h TA y 37°C	Investigación propia
B	42		0,70				
A	21	60	0,35	SSF	Infusor	Compatible (FQ) 24h TA y 37°C	Investigación propia
B	36		0,60				

Otras referencias: 36, 103

25. Tramadol - haloperidol

Mezcla compatible, calidad de la evidencia alta.

Medicamento A: Tramadol B: Haloperidol	Dosis (mg)	Vol. (ml)	Concentración (mg/ml)	Diluyente	Material acondicionamiento	Resultado	Ref
A	500	60	8,33	SSF	Jeringa PP	Compatible (FQ) 15 días TA y frío	84
B	12,5		0,21				
A	1000	60	16,67	SSF	Jeringa PP	Compatible (FQ) 15 días TA y frío	84
B	25		0,42				
A	2000	60	33,33	SSF	Jeringa PP	Compatible (FQ) 15 días TA y frío	84
B	37,5		0,63				

Otras referencias: 21, 31, 93, 99

26. Furosemida - butilescopolamina

Mezcla compatible en las condiciones descritas a continuación, calidad de la evidencia alta

Medicamento A: Furosemida B: Butilescopolamina	Dosis (mg)	Vol. (ml)	Concentración (mg/ml)	Diluyente	Material acondicionamiento	Resultado	Ref
A	2000	60	33,33	SSF	Infusor	Compatible (FQ) 2 días TA y 37°C	Investigación propia
B	2000		33,33				
A	600	60	10	SSF	Infusor	Compatible (FQ) 8 días TA, 2 días 37°C	Investigación propia
B	1000		16,67				
A	600	60	10	SSF	Infusor	Compatible (FQ) 12 días TA, 3 días a 37°C	Investigación propia
B	600		10				

27. Tramadol – butilescopolamina

Mezcla compatible, calidad de la evidencia media

Medicamento A: Tramadol B: Butilescopolamina	Dosis (mg)	Vol. (ml)	Concentración (mg/ml)	Diluyente	Material acondicionamiento	Resultado	Ref
A	500	60	8,33	SSF	Jeringa PP	Compatible (FQ) 7 días TA y frío	23
B	200		3,33				
A	500	60	8,33	SSF	Jeringa PP	Compatible (FQ) 7 días TA y frío	23
B	400		6,67				
A	1000	60	16,67	SSF	Jeringa PP	Compatible (FQ) 7 días TA y frío	23
B	200		3,33				
A	1000	60	16,67	SSF	Jeringa PP	Compatible (FQ) 7 días TA y frío	23
B	300		5,00				
A	1000	60	16,67	SSF	Jeringa PP	Compatible (FQ) 7 días TA y frío	23
B	400		6,67				
A	2000	60	33,33	SSF	Jeringa PP	Compatible (FQ) 7 días TA y frío	23
B	200		3,33				
A	2000	60	33,33	SSF	Jeringa PP	Compatible (FQ) 7 días TA y frío	23
B	300		5,00				
A	2000	60	33,33	SSF	Jeringa PP	Compatible (FQ) 7 días TA y frío	23
B	400		6,67				

Otras referencias: 21

28. Tramadol – dexametasona

Mezcla compatible, calidad de la evidencia media

Medicamento A: Tramadol B: Butilescopolamina	Dosis (mg)	Vol. (ml)	Concentración (mg/ml)	Diluyente	Material acondicionamiento	Resultado	Ref
A	500	60	8,33	SSF	Jeringa PP	Compatible (FQ) 5 días TA y frío	22
B	20		0,33				
A	2000	60	33,33	SSF	Jeringa PP	Compatible (FQ) 5 días TA y frío	22
B	200		3,33				

Otras referencias: 21

29. Haloperidol – Escopolamina

Mezcla compatible, calidad de la evidencia alta

Medicamento A: Haloperidol B: Escopolamina	Dosis (mg)	Vol. (ml)	Concentración (mg/ml)	Diluyente	Material acondicionamiento	Resultado	Ref
A	50	60	0,83	SSF, G5%	Infusor	Compatible (FQ) 1 día TA	91
B	40		6,66				

30. Haloperidol – metoclopramida

Mezcla compatible, calidad de la evidencia media

Medicamento A: Haloperidol B: Metoclopramida	Dosis (mg)	Vol. (ml)	Concentración (mg/ml)	Diluyente	Material acondicionamiento	Resultado	Ref
A	52,5	250	0,21	SSF	Infusor	Compatible (F) 7 días TA	21
B	280		1,12				
A	37,5	60	0,63	SSF	Infusor	Compatible (F) 5 días TA	21
B	200		3,33				

31. Midazolam – dexametasona

Mezcla incompatible, referencias 21, 77, 82

32. Haloperidol – dexametasona

Mezcla incompatible, referencias 21, 78

33. Morfina – ranitidina

Mezcla incompatible si la concentración de morfina es superior a 40 mg/ml, referencia 32. No se dispone de datos de estabilidad a concentración menor

V. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

V.1 DISCUSIÓN

La utilización de fármacos para el control de síntomas en los CP es un pilar fundamental en la atención integral a personas que padecen una enfermedad avanzada o terminal en un contexto de especial vulnerabilidad. Es un reto para los profesionales y cuidadores el tratar de aliviar los síntomas de forma efectiva, manteniendo el máximo confort del paciente.

Muy frecuentemente se recurre a la vía subcutánea para la administración de medicamentos para el control de síntomas. Cuando por alguna razón la vía oral no está disponible, la vía subcutánea es una vía alternativa que ha demostrado ser eficaz y segura, además de ser bien aceptada por pacientes y cuidadores para la administración en el domicilio, evitando de ese modo ingresos motivados únicamente por la terapia farmacológica.

La administración de medicamentos por vía subcutánea puede realizarse de manera intermitente, mediante la administración de *bolus*, o de manera continua, utilizando infusores o bombas de infusión. En este último caso se obtienen niveles constantes de fármaco en plasma y se facilita la autonomía del paciente y su familia ya que el tiempo que dura la medicación que se administra a través del infusor va desde 24 horas hasta varios días.

Algunas barreras que se presentan a la hora de encontrar bibliografía que respalde esta práctica clínica son: 1) la administración SC no aparece recogida en las fichas técnicas de la mayoría de los medicamentos; 2) el tipo de bomba de infusión que se emplea es diferente según el área geográfica, siendo los infusores elastoméricos los más utilizados en nuestro medio, mientras que en países anglosajones suelen utilizar infusores electrónicos en jeringa. Esto último es de mucha importancia, ya que como se ve en el resultado de la búsqueda bibliográfica, la mayoría de los datos de estabilidad proceden de estudios en los que la mezcla se conserva en jeringa de polipropileno, y no en infusor elastomérico, por lo que la extrapolación de los datos puede conllevar ciertos sesgos.

Los fármacos más empleados en la práctica clínica son analgésicos, ansiolíticos, diuréticos, corticoides y antieméticos, entre otros. Así los más usados son morfina, butilescopolamina, midazolam, metoclopramida y haloperidol, y en menor medida levomepromazina, furosemida, tramadol, dexametasona, escopolamina, ondansetrón y octreótido.

Diferentes combinaciones de los mismos pueden ser de interés en el tratamiento particular de cada paciente, según los síntomas que haya que tratar. En general no se recomienda mezclar más de 3 medicamentos en un mismo infusor, y se debe comprobar que la estabilidad de la mezcla se ha documentado previamente.

Para conocer las mezclas de fármacos que se utilizan con mayor frecuencia en nuestro medio y centrar nuestro esfuerzo en aquellas cuya repercusión fuera más positiva para los pacientes de nuestro entorno, se diseñó una encuesta mediante la cual se identificaron las mezclas de medicamentos más frecuentemente utilizadas, así como las dosis empleadas de los medicamentos y el tipo de infusor empleado.

Una dificultad que nos encontramos al realizar la encuesta fue la identificación de los equipos de soporte y las unidades de CP de Andalucía, existiendo unidades eminentemente hospitalarias, otras dependientes de atención primaria y otras mixtas. Aunque se contactó con todas ellas, las unidades que atienden a los pacientes mediante ingreso hospitalario no solían utilizar la vía subcutánea para la administración de fármacos, dada la accesibilidad para el uso y cuidado de la vía intravenosa mientras el paciente está ingresado.

Por otra parte, no se especificó que las respuestas debían ser individuales por cada profesional, por lo que en algunas unidades la respuesta fue conjunta en el nombre de la unidad. De ese modo, se recibieron un total de 42 respuestas, procedentes de 14 núcleos que utilizan habitualmente ICSC y de otros 12 que utilizan otras formas de administración de los medicamentos. Nos falta información de otros 20 núcleos de los que no se recibió respuesta a pesar del recordatorio. Siendo la contestación completamente voluntaria, el obtener respuesta del 56,5% de los núcleos

con los que se contactó lo podemos considerar un nivel óptimo de participación, si bien hubiéramos preferido que este fuera mayor.

En cuanto al tipo de unidad que utiliza habitualmente la ICSC, podemos decir que en su mayoría corresponde a los equipos de soporte domiciliario, en los que el 80% de las encuestas recibidas confirmaban su interés por esta vía de administración. Este porcentaje baja al 62,5% en los equipos mixtos y apenas es del 12,5% de las unidades de CP hospitalarias.

Se demuestra por tanto que el interés de la administración por ICSC está fundamentalmente en el tratamiento de aquellos pacientes que residen en su domicilio, más que en aquellos que se encuentran ingresados en los hospitales.

En cuanto a la composición de las mezclas, las más frecuentemente utilizadas, como cabía esperar, son las que contienen morfina y/o midazolam. A parte de estos dos componentes, también suelen utilizarse en las mezclas otros medicamentos como haloperidol, butilescopolamina, metoclopramida, ondansetrón o furosemida. Más ocasionalmente aparecen escopolamina, tramadol, octreotido y dexametasona.

La ketamina, a pesar de estar recogida en el Manual de Uso de la Vía Subcutánea en Cuidados Paliativos⁴², no es utilizada por ninguno de los profesionales que contestó la encuesta.

Otros medicamentos sugeridos por los participantes en la encuesta son diferentes combinaciones con tramadol y granisetron, así como mezclas más complejas de tres o más componentes.

Las respuestas en cuanto a las dosis utilizadas de los medicamentos nos permiten disponer de la información del uso en la práctica habitual a la hora de diseñar los estudios experimentales, pues nos sirven de referencia para la selección de las concentraciones a ensayar, simulando los escenarios próximos a la práctica clínica en cuanto a tamaño del envase y duración de la infusión.

Por último, en cuanto al sistema utilizado para la infusión, es claramente predominante el uso de infusores elastoméricos, aunque también hay algunas unidades que usan infusores de tipo mecánico o de presión atmosférica. Los tamaños de los infusores empleados son variados, desde 24 a 300 ml y las duraciones van desde 1 a 10 días, siendo los más frecuentes de 5, 7 y 1 día.

La información obtenida en esta fase del proyecto de investigación nos aporta una visión próxima a la realidad asistencial que se vive día a día, paciente a paciente, de modo que los siguientes pasos en el desarrollo de este proyecto se han llevado a cabo teniendo en cuenta las preferencias expresadas por los profesionales que pertenecen a la red de CP de la Comunidad Autónoma de Andalucía.

El siguiente paso de este proyecto fue recopilar la información publicada en lo relativo a la estabilidad de las mezclas previamente seleccionadas. Para ello se diseñó una búsqueda bibliográfica que contenía información procedente de fuentes primarias, secundarias y terciarias, debido a que la información sobre estabilidad de medicamentos se encuentra muy dispersa y no siempre aparece en revistas bien indexadas.

En la práctica diaria es frecuente recurrir a ciertas bases de datos que recopilan este tipo de información. Algunas son específicas de CP, como palliativedrugs.com; y otras más generales sobre medicamentos como micromedex o stabilis.org. Estas fueron incluidas en el diseño de la búsqueda bibliográfica pues facilitaron la tarea de la localización de originales de interés, en mayor medida que el resultado obtenido mediante la búsqueda realizada en Pubmed y Embase.

Del total de 518 artículos preseleccionados, únicamente 72 referencias cumplieron los criterios de inclusión. Los motivos más frecuentes de exclusión fueron que el objetivo del estudio no estuviera relacionado con la estabilidad de la mezcla o que el principio activo no estuviera comercializado en España.

En cualquier caso, la información derivada de los artículos seleccionados ha sido evaluada para decidir si los resultados son extrapolables a

nuestro caso particular. Se considera calidad de la evidencia alta cuando disponemos de algún estudio de calidad que determine la compatibilidad tanto física como química de la mezcla en las condiciones más similares a las de nuestra práctica, en lo relativo a diluyente (preferentemente suero fisiológico), acondicionamiento (preferentemente en infusor), temperatura de almacenamiento, concentración de los principios activos, etc.

En este punto es importante volver a resaltar que la información proveniente de países anglosajones suele estar orientada a la administración de los medicamentos acondicionados en jeringa de polipropileno, por lo que la estabilidad en infusor elastomérico muchas veces no está disponible.

Además de simular las condiciones de conservación de la mezcla de medicamentos, habrá de evaluarse la calidad de los estudios publicados. La guía de referencia para la determinación de los medicamentos por excelencia es la farmacopea; sin embargo, ésta no es útil en muchas ocasiones en el ámbito clínico en el que surgen dudas que no pueden ser respondidas por los test que se proponen en las monografías de dicho documento. En ausencia de una guía nacional para el estudio de la estabilidad de las preparaciones elaboradas en nuestro ámbito, hemos tomado como referencia las recomendaciones de la Sociedad Francesa de Farmacia Clínica a este respecto, tanto para la evaluación de los estudios derivados de la búsqueda bibliográfica como para el diseño de los estudios que hemos llevado a cabo nosotros mismos.

Algunos estudios aportan resultados inicialmente de compatibilidad física. En estos casos, cuando se demuestra que la mezcla es incompatible, la información puede considerarse relevante, y la conclusión será que en las condiciones ensayadas esa mezcla es incompatible y por tanto no se debe realizar. Sin embargo, cuando el resultado es de compatibilidad física, no se puede afirmar lo contrario, puesto que desconocemos si ocurre algún proceso de inestabilidad química que no estemos detectando. Es por ello, que preferiblemente se selecciona la información de los estudios que incluyen la determinación de tanto la compatibilidad

física, para lo cual se suele emplear la inspección visual y la determinación del pH, como la compatibilidad química, para la que se suele recurrir a la evaluación de la cantidad remanente de cada uno de los principios activos por HPLC, estableciéndose el margen en 90-95% de principio activo para considerar la mezcla como estable, así como la ausencia de señales procedentes de productos de degradación.

En la búsqueda bibliográfica también hemos encontrado otra dificultad a la hora de extrapolar los datos, y es que la morfina ensayada en muchos casos es la sal sulfato y en alguno la sal tartrato, mientras que la que tenemos disponible en España para la vía parenteral es la sal hidrocloreuro. Desconocemos si la compatibilidad de ambas sales con otros medicamentos es similar, por lo que la evidencia derivada de estudios realizados con una sal diferente debe ser evaluada con precaución.

Por otra parte, el acondicionamiento utilizado para realizar los estudios parece muy importante, y es que como demuestra algún estudio identificado en la búsqueda bibliográfica¹⁶ y como también hemos podido constatar nosotros en los estudios experimentales, el acondicionamiento en infusor disminuye el tiempo de compatibilidad de las mezclas, con respecto a los tiempos que permanecen estables en otros continentes como el vidrio o el polipropileno. Los autores pensamos que quizá la fuerza a la que está sometida la mezcla por la retracción del elastómero pueda acelerar las reacciones de precipitación de los principios activos poco solubles, pues este es el signo de incompatibilidad que con más frecuencia nos hemos encontrado en el análisis experimental.

La temperatura de almacenamiento también es un aspecto a tener en cuenta: es fundamental conocer la estabilidad de la mezcla a temperatura ambiente (25°C +/- 2°C, es la temperatura establecida como temperatura ambiente por las guías metodológicas para el estudio de la estabilidad).

Si las mezclas van a ser preparadas con antelación en una unidad de mezclas parenterales, por ejemplo, de una farmacia de hospital, podría

interesar saber cuánto tiempo pueden almacenarse en refrigeración, para limitar la posible contaminación microbiana.

Pero, además, en nuestro caso, como pretendemos usar la mezcla en un infusor portátil en contacto con la piel del paciente, también interesa conocer la estabilidad a una temperatura próxima a la corporal. Se debe demostrar que la mezcla es estable a esa temperatura al menos durante el tiempo que va a durar la infusión.

Otra limitación de la revisión es debida al sesgo de publicación, y es que probablemente se han ensayado algunas mezclas pero al obtener resultados negativos, estos han podido no ser publicados en revistas científicas.

Las conclusiones fundamentales derivadas de la búsqueda bibliográfica son:

- Los medicamentos que presentan pH similar suelen ser compatibles siendo los más alcalinos los que a menudo muestran mayor problema de compatibilidad ya que la mayoría de soluciones son ácidas.
- Es importante proteger de la luz debido a la fotosensibilidad del haloperidol y la morfina, entre otros. Cuando algunos de los componentes de la mezcla es fotosensible se recomienda utilizar algún sistema de protección de la luz adicional al propio infusor, pues la protección que ofrece el infusor no es suficiente en algunos casos.
- El haloperidol reduce la estabilidad de la mezcla, sobre todo cuando se utiliza a concentración elevada o cuando se refrigera. También las mezclas que contienen morfina pueden precipitar cuando se refrigeran.
- La dexametasona parece ser compatible con compuestos ácidos como ketamina, metoclopramida y ranitidina, pero puede precipitar a determinadas concentraciones con haloperidol, midazolam y morfina debido a la modificación del pH. Por este motivo, la dexametasona inestabiliza las mezclas con frecuencia,

induciendo a la precipitación. En ocasiones se consigue resuspender el precipitado, sobre todo si la concentración no es elevada y este componente es el último que se adiciona. En cualquier caso, muchos autores recomiendan administrar la dexametasona siempre por separado, para evitar este fenómeno.

- Midazolam y levomepromazina también son componentes sensibles, degradándose con cierta facilidad en algunas mezclas, por lo que nunca deberían utilizarse si previamente no se ha constatado la estabilidad de la mezcla.

La revisión bibliográfica nos ha permitido identificar las mezclas de medicamentos con suficiente evidencia de estabilidad física y química como para recomendar su utilización en CP: mezclas de morfina con midazolam, butilescolamina o metoclopramida, mezclas de midazolam con butilescolamina, escopolamina, haloperidol o metoclopramida, y otras mezclas como haloperidol más butilescolamina (teniendo precaución de no sobrepasar la concentración de 1,25 mg/ml de haloperidol), haloperidol más escopolamina, metoclopramida más butilescolamina (evidencia de compatibilidad física únicamente) o tramadol más haloperidol, butilescolamina o dexametasona (las mezclas con tramadol disponen de evidencia de estabilidad física y química en jeringa de polipropileno, pero no en infusor)

También las mezclas que no son compatibles y que por lo tanto no debemos recomendar son: morfina – levomepromazina, midazolam – dexametasona, haloperidol – dexametasona, morfina – ranitidina.

Para las demás combinaciones no disponemos de estudios o bien estos no son de calidad suficiente para recomendar su uso en el contexto de los CP.

Se han seleccionado 5 de las mezclas para las que la evidencia es insuficiente para estudiar experimentalmente si son estables tanto física como químicamente:

- Morfina – haloperidol
- Haloperidol – ondansetrón
- Morfina – furosemida

- Midazolam – furosemida
- Furosemida – butilescopolamina

Para el diseño del análisis experimental se han seguido las recomendaciones de la Sociedad Francesa de Farmacia Clínica, al no encontrar otro documento similar en el ámbito español, que emita recomendaciones para el estudio de la estabilidad de preparaciones realizadas en el ámbito clínico y sin interés comercial.

Tal y como se recomienda en la citada guía, la estabilidad se ha estudiado tanto desde el punto de vista físico (mediante inspección visual) como desde el punto de vista químico, mediante HPLC. Las concentraciones elegidas para los estudios se aproximan a la mínima y la máxima utilizadas en la práctica clínica habitual, ya que esta información fue recogida mediante la encuesta a profesionales. El tipo de acondicionamiento y las condiciones de conservación intentan simular las de una preparación destinada a un paciente de CP domiciliario, de modo que se estudiaron a temperatura ambiente (la temperatura a la que se conservan la mayoría de los medicamentos) y a 37°C pues los infusores se colocan cercanos a la piel del paciente y mientras dura la infusión la medicación puede estar a una temperatura próxima a la corporal. En relación a la exposición a la luz, todas las muestras se estudiaron protegidas de la luz puesto que el infusor por sí mismo aporta cierta protección frente a la radiación UV-vis y además este se suele envolver mediante una bolsa o riñonera opaca que aporta protección a la luz adicional además de comodidad para el paciente que lo usa. Todas las muestras se estudiaron por triplicado.

Una limitación para el estudio de estabilidad física es que los infusores no permiten ver fácilmente la aparición de partículas en suspensión, por ello desde el principio se preparó una muestra en matraz de vidrio que se conservó en las mismas condiciones que los infusores en cuanto a temperatura y exposición a la luz. Sin embargo, en algunas ocasiones pudimos comprobar la existencia de precipitado en el infusor, mientras

que la muestra conservada en matraz de vidrio permanecía estable. Posiblemente la presión que ejerce el elastómero sobre la solución acelere los procesos de precipitación de las mezclas con una estabilidad limitada, por lo que el control con matraz tiene la limitación de no asegurar la correlación con la estabilidad física en el infusor.

Las determinaciones de estabilidad química se han realizado mediante HPLC en los que la fase móvil fueron diferentes mezclas de acetonitrilo:agua o metanol:KH₂PO₄ que permitían una buena separación de las señales relativas a cada fármaco con un tiempo de registro inferior a los 15 minutos en todos los casos. La longitud de onda a la que se detectaba fue seleccionada para cada mezcla según el espectro de absorbancia de cada fármaco que la componía.

El método fue validado para cada mezcla mediante estudios de degradación forzada que permitían comprobar que el método seleccionado era válido para detectar y diferenciar los productos de degradación.

A partir de las ampollas de cada uno de los fármacos, el día 0 de estudio se preparaban las mezclas de las diferentes concentraciones mediante dilución con NaCl 0,9%. A partir de las mezclas se preparaban los patrones por dilución adecuada de las mismas y estas se almacenaban en tubos Eppendorf y se congelaban hasta el día de su uso.

Cada día de estudio se inyectaba una solución de NaCl 0,9% como blanco y tanto los patrones como las muestras se inyectaban por triplicado en el cromatógrafo para la obtención de los cromatogramas.

El resultado de cada mezcla estudiada es el siguiente:

- Morfina - furosemida: mezcla compatible a temperatura ambiente durante al menos 8 días en los que la concentración de los componentes es mayor del 95% de la determinada al inicio del estudio. Sin embargo, la duración de la infusión debe limitarse como máximo a 2 días, pues a 37°C comienza a aparecer en ese

momento un precipitado que se acompaña de una pérdida de los principios activos en el cromatograma.

- Midazolam – furosemida: mezcla compatible durante un máximo de 24 horas sin superar las concentraciones ensayadas. A partir de las 24 horas comienza a aparecer partículas en suspensión que se acompañan de pérdida de los principios activos en el cromatograma. La estabilidad es mayor cuanto menor es la concentración. La baja estabilidad de esta mezcla es debida a que los pH de máxima estabilidad de cada molécula son muy diferentes, siendo midazolam estable a un pH ácido y furosemida a un pH básico. Cuando se mezclan ambos componentes han de estar previamente diluidos, en caso contrario la aparición del precipitado es inmediato
- Furosemida – butilescopolamina: mezcla sensible a la concentración y a la temperatura. En general se puede considerar que la mezcla es compatible durante 48 horas. La mezcla a 600 – 600 mg/l, la concentración más baja ensayada, es estable más de 10 días a temperatura ambiente, sin embargo a concentraciones más elevadas no se recomienda conservar durante más de 48 horas. Tampoco si se conservan a 37°C ya que a esta temperatura la mezcla se inestabiliza más rápidamente.
- Haloperidol – ondansetrón: mezcla incompatible por aparición de precipitado en menos de 48 horas. Aunque los resultados del cromatograma revelan una retención de >90% de los principios activos durante 48 horas, se recomienda no mezclar ambos medicamentos pues el precipitado puede tener efectos nocivos sobre el paciente, como obstrucción de la vía o alteraciones en el punto de inyección
- Morfina – haloperidol: mezcla compatible, aunque sensible a la concentración, temperatura no parece un factor determinante en este caso. Debe tenerse la precaución de no superar 3 días de

duración de la infusión, sobre todo si la concentración es elevada. La concentración máxima ensayada es de 3 - 0,3 mg/ml de morfina y haloperidol respectivamente.

Existen muchas otras combinaciones de dos y de más de dos fármacos que hemos de seguir estudiando para facilitar la administración de medicamentos para el control de síntomas en el contexto de los CP. Además, el desarrollo de estudios clínicos que confirmen la eficacia de los tratamientos en pacientes en vida real confirmaría la utilidad de este tipo de tratamientos.

Con la revisión realizada y la aportación de nuestro trabajo experimental esperamos que mejore la evidencia disponible en este contexto y sirva como un elemento más de ayuda para la toma de decisiones terapéuticas en el paciente paliativo domiciliario y en los pacientes ingresados en los que está planificado el alta para facilitar la continuidad del tratamiento en el domicilio.

Por todo lo anteriormente expuesto, los resultados de esta tesis mejoran:

- La seguridad de los pacientes porque permite identificar las mezclas que se pueden usar y las que se deben evitar para la administración por vía SC
- La calidad farmacoterapéutica de los pacientes a los que se administran estos fármacos, al existir un fundamento basado en la evidencia que garantiza que esta práctica es correcta.
- La eficiencia en los procedimientos de elaboración de mezclas, porque con la información disponible se pueden plantear qué mezclas pueden ser susceptibles de ser preparadas con antelación y almacenadas hasta su uso y cuales requieren una preparación inmediata antes de su uso, de modo que permite la programación de actividades y disminuye la actividad a demanda

- La eficiencia del sistema, evitando ingresos de pacientes en camas de hospitalización causados por la necesidad de administración parenteral de medicamentos
- La humanización de la atención a los pacientes paliativos, porque permite la atención domiciliaria de los mismos y evita ingresos hospitalarios

V.2. CONCLUSIONES

- La administración de mezclas de medicamentos en infusor por vía subcutánea es de interés para los pacientes no ingresados que reciben asistencia por parte de los equipos de soporte domiciliario, en los que el acceso a la vía intravenosa es complicado.
- Las mezclas de fármacos que más interés despiertan para los profesionales encuestados son aquellas que contienen morfina y/o midazolam. Otros medicamentos que despiertan interés son haloperidol, butilescopolamina, metoclopramida, ondansetrón y furosemida, entre otros.
- La evidencia disponible sobre la estabilidad de las mezclas es de baja calidad pues existen pocos estudios realizados en infusor. Los estudios más antiguos se limitan a estudiar la compatibilidad física, sin ofrecer datos de compatibilidad química. Los estudios de países anglosajones están realizados fundamentalmente en jeringas de polipropileno, pues en estos lugares no está extendido el uso de infusor elastomérico. La extrapolación de los resultados es controvertida, pues la presión que ejerce el elastómero acelera las reacciones de precipitación y degradación.
- En relación al estudio experimental, podemos concluir que
 - la mezcla haloperidol – ondansetrón es incompatible

- la mezcla midazolam – furosemida deben usarse con precaución, a la menor concentración posible y siempre que los beneficios superen los riesgos.
- las mezclas morfina – furosemida, butilescopolamina – furosemida y morfina – haloperidol son compatibles en los rangos de concentración y temperatura estudiadas

BIBLIOGRAFÍA

¹ Kalache A. Envejecimiento activo, un parco político ante la revolución de la longevidad. ILC Brasil. Granada. EASP 2015.

² Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N^o 2006/08.

³ de Cuidados Paliativos, Sociedad Española. "Historia de los cuidados paliativos y el movimiento Hospice." Madrid: SECPAL 1997.

⁴ WHO Definition of Palliative Care [consultado 20/05/2019]. Disponible en: <https://www.who.int/cancer/palliative/definition/>

⁵ Plan Andaluz de Cuidados Paliativos 2008-2012.

⁶ Proceso Asistencial Integrado. Cuidados Paliativos. 2^a edición. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Sevilla. 2007.

Proceso Asistencial Integrado. Cuidados Paliativos. 3^a edición. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Sevilla. 2019.

⁷ Ley 2/2010, de 8 de abril, de derechos y garantías de la dignidad de la persona en el proceso de la muerte (BOJA n^o 88).

⁸ Estrategia en Cuidados Paliativos. Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.

⁹ Hanks G, Robers C, Davoes A. Principles of drug use in palliative medicine. In: Doyle D, Hanks G, Chrenney N, Calman K, editors. Oxford Textbook of Palliative Medicine. Third ed. Oxford: Oxford University Press; 2004.

¹⁰ Bruera E, Sweeney C, Calder K, et al. Patient preferences versus physician perceptions of treatment decisions in cancer care. *J Clin Oncol.* 2001; 19:2883-5.

¹¹ Higginson IJ, Astin P, Dolan S. Where do cancer patients die? Ten-year trends in the place of death of cancer patients in England. *Palliat Med.* 1998; 12: 353-63.

¹² Graham F. Syringe drivers and subcutaneous sites: a review. *Eur J Palliat Care.* 2006; 13:138-41.

¹³ Graham F, Clark D. The Syringe driver and subcutaneous route in palliative care: The inventor, the history and the implications. *J Pain Symptom Manag.* 2005; 29: 32-40.

¹⁴ Capes D, Martin K, Underwood R. Performance of a restrictive flow device and electronic syringe driver for continuous subcutaneous infusion. *J Pain Symptom Manag.* 1997; 14: 210-7.

¹⁵ Bruera E, MacMillan K, Hanson J, et al. RN. The Edmonton injector: a simple device for patient-controlled subcutaneous analgesia. *Pain.* 1991; 44:167-9.

¹⁶ Fonzo-Christe C, Vukasovic C, Wasilewski-Rasca AF, et al. Subcutaneous administration of drugs in the elderly: survey of practice and systematic literature review. *Palliat Med.* 2005; 19:208-19.

¹⁷ Doutre MS, Beylot C, Vendeaud-Busquet M, et al. Cutaneous necrosis after subcutaneous administration of gentamycin *Therapie.* 1985; 40:266-7.

¹⁸ Zachrisson U, Furst CJ. Drug infusors in palliative medicine: a Swedish inquiry. *J Pain Symptom Manage.* 1998; 15:299-304.

¹⁹ Wilcock A, Jacob JK, Charlesworth S, et al. Drugs given by a syringe driver: a prospective multicentre survey of palliative care services in the UK. *Palliat Med.* 2006; 20:661-4.

²⁰ Azulay Tapiero A. Alternativas a la vía oral. La vía subcutánea en cuidados paliativos. *Med Paliat.* 2000; 7 (Supl 1): 152.

²¹ Negro S, Azuara ML, Sánchez Y, et al. Physical compatibility and in vivo evaluation of drug mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care. *Support Care Cancer.* 2002; 10:65-70.

²² Negro S, Salama A, Sánchez Y, et al. Compatibility and stability of tramadol and dexamethasone in solution and its use in terminally ill patients. *J Clin Pharm Ther.* 2007; 32:441-4.

²³ Barcia E, Martín A, Azuara ML, et al. Tramadol and hyoscine N-butyl bromide combined in infusión solutions: compatibility and stability. *Support Care Cancer.* 2007; 15:57-62.

²⁴ <http://www.palliativedrugs.com> [consultado el 22/05/2019].

²⁵ <http://www.pallcare.info> [consultado el 22/05/2019].

²⁶ Cherny NI, Christakis NA. Oxford textbook of palliative medicine. Oxford university press, 2011.

²⁷ Twycross R, Wilcock A, Howard P. Palliative Care Formulary (PDF6). 6th ed. 2017.

²⁸ Española, RFE Real Farmacopea. "Ministerio de Sanidad y Consumo, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, eds." Real Farmacopea Española 5. 2014.

²⁹ The European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 9th ed. 2016.

³⁰ Methodological guidelines for stability studies of hospital pharmaceutical preparations. 1st Edition - October 2013 Under the aegis of SFPC (French Society of Clinical Pharmacy) and GERPAC (Evaluation and Research Group on Protection in Controlled Atmospher).

³¹ Negro S, Martin A, Azuara L, et al. Compatibility and stability of ternary admixtures of tramadol, haloperidol, and hyoscine N-butyl bromide: retrospective clinical evaluation. J Palliat Med. 2010; 13:273-7.

³² Vermeire A, Remon JP, Schrijvers D, et al. A new method to obtain and present complete information on the compatibility: study of its validity

for eight binary mixtures of morphine with drugs frequently used in palliative care. *Palliat Med.* 2002; 16: 417-24.

³³ Vermeire A, Remon JP. Compatibility and stability of morphine in binary admixtures with haloperidol, midazolam, dexamethasone or methylprednisolone. *Int J Pharm.* 1998; 174:157-77.

³⁴ Barcia E, Reyes R, Azuara ML, et al. Compatibility of haloperidol and hyoscine-N-butylbromide in mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care. *Support Care Cancer.* 2003; 11: 107-13.

³⁵ Barcia E, Reyes R, Azuara ML, et al. Stability and compatibility of binary mixtures of morphine hydrochloride with hyoscine-n-butyl bromide. *Support Care Cancer.* 2005; 13:239-45.

³⁶ Perez-Juan E, Maqueda M, Arévalo M, et al. Compatibilidad visual y física de la furosemida en mezclas intravenosas para perfusión continua. *Enferm Intensiva.* 2010; 21:96-103.

³⁷ Lin TF, Lin FS, Chou WH, et al. Compatibility and stability of binary mixtures of ketorolac tromethamine and tramadol hydrochloride injection concentrate and diluted infusion solution. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2010; 48:117-21.

³⁸ Cabrera J, Mancuso M, Cabrera-Fránquiz F, et al. Estabilidad y compatibilidad de la mezcla de tramadol, ketorolaco, metoclopramida y ranitidina en una solución para perfusión intravenosa. *Farm Hosp.* 2011; 35:80-3.

³⁹ Destro M, Ottolini L, Vicentini L, et al. Physical compatibility of binary and ternary mixtures of morphine and methadone with other drugs for parenteral administration in palliative care. *Support Care Cancer*. 2012; 20:2501-9.

⁴⁰ Al-Tannak NF, Cable CG, McArthur DA, et al. A stability indicating assay for a combination of morphine sulphate with levomepromazine hydrochloride used in palliative care *J Clin Pharm Ther*. 2012; 37:71-3.

⁴¹ Fernández-Campos F, Mallandrich M, Calpena AC, et al. Stability studies of binary and ternary mixtures containing morphine, midazolam, levomepromazine and hyoscine butylbromide for parenteral administration. *J Pharm Pharmacol*. 2013; 65:379-89.

⁴² Cía R, Fernández A, et al. Manual de uso de la vía subcutánea en cuidados paliativos. Iavante 2010.

⁴³ David J. A survey of the use of syringe drivers in Marie Curie Centres. *Eur J Cancer Care*. 1992; 1:23-8.

⁴⁴ Johnson I, Patterson S. Drugs used in combination in the syringe driver - a survey of hospice practice. *Palliat Med*. 1992; 6:125-30.

⁴⁵ O'Doherty CA, Hall EJ, Schofield L, et al. Drugs and syringe drivers: a survey of adult specialist palliative care practice in the United Kingdom and Eire. *Palliat Med*. 2001; 15:149-54.

⁴⁶ Dickman A, Bickerstaff M, Jackson R, et al. Identification of drug combinations administered by continuous subcutaneous infusion that

require analysis for compatibility and stability. *BMC Palliative Care*. 2017; 16:22.

⁴⁷ Vinuesa FJ, García JM, Alvarez F, et al. Catálogo de recursos de cuidados paliativos de Andalucía 2008. Sevilla, Consejería de Salud, 2008.

⁴⁸ Cohen MH, Johnston-Early A, Hood MA, et al. Drug precipitation within IV tubing: a potential hazard of chemotherapy administration. *Cancer Treat Rep*. 1985; 69:1325-6.

⁴⁹ Forman JK, Souney PF. Visual compatibility of midazolam hydrochloride with common preoperative injectable medication. *Am J Hosp Pharm*. 1987; 44:2298-9.

⁵⁰ Swanson G, Smith J, Bulich R, et al. Patient-controlled analgesia for chronic cancer pain in the ambulatory setting: a report of 117 patients. *J Clin Oncol*. 1989; 7:1903-8.

⁵¹ Pugh et al. Visual compatibility of morphine sulfate and meperidine hydrochloride with other injectable drugs during simulated Y-site injection. *Am J Hosp Pharm*. 1991; 48:123-5.

⁵² Lawson WA, et al. Stability of hyoscine in mixtures with morphine for continuous subcutaneous administration. *Aust J Hosp Pharm*. 1991. 21: 395-6.

⁵³ Rodríguez-Penín I, Yáñez-González A, Camba-Rodríguez A, et al. Estabilidad de la mezcla morfina - midazolam en un dispositivo de infusión continua. *Farm Hosp*. 1991; 15:407-9.

⁵⁴ Walker SE, DeAngelis C, Iazzeta J. Stability and compatibility of combinations of hydromorphone and a second drug. *Can J Hosp Pharm.* 1991; 6:289-95.

⁵⁵ Ottesen S, et al. Morphine-antiemetics mixtures for continuous subcutaneous infusion in terminal cancer. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1992; 112:1817-20.

⁵⁶ Walker SE, Lau DWC. Compatibility and stability of hyaluronidase and hydromorphone. *Can J Hosp Pharm.* 1992; 45:187-92.

⁵⁷ Trissel LA, et al. Compatibility and stability of ondansetron hydrochloride with morphine sulfate and with hydromorphone hydrochloride in 0.9% sodium chloride injection at 4, 22, and 32 degrees C. *Am J Hosp Pharm.* 1994; 51:2138-42.

⁵⁸ Wulf H, Gleim M, Mignat C: The stability of mixtures of morphine hydrochloride, bupivacaine hydrochloride, and clonidine hydrochloride in portable pump reservoirs for the management of chronic pain syndromes. *J Pain Sympt Manag.* 1994; 9: 308-11.

⁵⁹ LeBelle MJ, et al. Compatibility of morphine and midazolam or haloperidol in parenteral admixtures. *Can J Hosp Pharm.* 1995; 48:155-60.

⁶⁰ Lichter I, et al. Drug combinations in syringe drivers. *N Z Med J.* 1995; 108:224-6.

⁶¹ Mantong ML, et al. Visual compatibility of midazolam hydrochloride with selected drugs during simulated Y-site injection. *Am J Health Syst Pharm.* 1995; 52:2567-8.

⁶² Mercadante S, et al. Tolerability of continuous subcutaneous octreotide used in combination with other drugs. *J Palliat Care.* 1995; 11:14-6.

⁶³ Nixon AR, et al. The stability of morphine sulphate and metoclopramide hydrochloride in various delivery presentations. *Pharm J.* 1995; 254: 153-5.

⁶⁴ Chandler SW, et al. Combined administration of opioids with selected drugs to manage pain and other cancer symptoms: initial safety screening for compatibility. *J Pain Symptom Manage.* 1996; 12:168-71.

⁶⁵ Venkateshwarana TG, Stewart JT, King DT. HPLC Determinations of Ondansetron with Selected Medications in 0.9% Sodium Chloride Injection USP. *J Liq Chromatogr Relat Technol.* 1996; 19:3355-67.

⁶⁶ Chiu MF, et al. Visual compatibility of injectable drugs used in the intensive care unit. *Am J Hosp Pharm.* 1997; 54:64-5.

⁶⁷ Targett PL, et al. Compatibility and stability of drug adjuvants and morphine tartrate in 10 ml polypropylene syringes. *Aust J Hosp Pharm.* 1997; 27:207-12.

⁶⁸ Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF. Compatibility of granisetron hydrochloride with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health-Syst Pharm.* 1997; 54: 56-60.

⁶⁹ Peterson GM, et al. Compatibility and stability of fentanyl admixtures in polypropylene syringes. *J Clin Pharm Ther.* 1998; 23:67-72.

⁷⁰ Schrijvers D, et al. Determination of compatibility and stability of drugs used in palliative care. *J Clin Pharm Ther.* 1998; 23:311-4.

⁷¹ Stewart JT, Warren FW, King DT, et al. Stability of ondansetron hydrochloride and 12 medications in plastic syringes. *Am J Health-Syst Pharm.* 1998; 55: 2630-4.

⁷² Wilson K, et al. Stability of midazolam and fentanyl in infusion solutions. *J Pain Symptom Manag.* 1998; 16:52-8.

⁷³ Vermeire A, et al. Stability and compatibility of morphine. *Int J Pharm.* 1999; 187:17-51.

⁷⁴ Vermeire A, et al. Compatibility and stability of ternary admixtures of morphine with haloperidol or midazolam and dexamethasone or methylprednisolone. *Int J Pharm.* 1999; 177:53-67.

⁷⁵ Vermeire A, et al. Compatibility and stability of ternary admixtures of morphine with haloperidol or midazolam and dexamethasone or methylprednisolone. *Int J Pharm.* 1999; 177:53-67.

⁷⁶ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Control of pain in patients with cancer. 2000.

⁷⁷ Wong AH, et al. Concentration-dependent compatibility and stability of

dexamethasone and midazolam. *Can J Hosp Pharm.* 2000; 53:24-31.

⁷⁸ Nassr S, et al. HPLC-DAD method for studying the stability of solutions containing morphine, dexamethasone, haloperidol, midazolam, famotidine, metoclopramide, and dimenhydrinate. *J Liq Chromatogr Relat Technol.* 2001; 24:265-81.

⁷⁹ Trissel LA, et al. Compatibility Screening of Precedex During Simulated Y-Site Administration with Other Drugs. *Int J Pharm Compd.* 2002; 6:230-3.

⁸⁰ Nassr S., et al. HPLC-DAD Methods for Studying the Stability of Solutions Containing Hydromorphone, Ketorolac, Haloperidol, Midazolam, Famotidine, Metoclopramide, Dimenhydrinate, and Scopolamine. *J Liq Chromatogr Relat Technol.* 2003; 26:2909-29.

⁸¹ Sharley NA, Burgess NG: Stability and compatibility of alfentanil hydrochloride and morphine sulfate in polypropylene syringes. *J Pharm Pract Res.* 2003; 33: 279-81.

⁸² Good PD, Schneider JJ; Ravenscroft PJ. The compatibility and stability of midazolam and dexamethasone in infusion solutions. *J Pain Symptom Manage.* 2004; 27:471-5.

⁸³ Bougouin C, Thelcide C, Crespin-Maillard F, et al. Compatibility of ondansetron hydrochloride and methylprednisolone sodium succinate in a multilayer polyolefin containers. *Am J Health Syst Pharm.* 2005; 62:2001-5.

⁸⁴ Negro S, et al. Stability of tramadol and haloperidol for continuous subcutaneous infusion at home. *J Pain Symptom Manage.* 2005; 30:192-9.

⁸⁵ Watson DG, Lin M, Morton A, et al. Compatibility and stability of dexamethasone sodium phosphate and ketamine hydrochloride subcutaneous infusions in polypropylente syringes. *J Pain Symptom Manage.* 2005; 30:80-6.

⁸⁶ Negro S, Rendon AL, Azuara ML; et al. Compatibility and stability of furosemide and dexamethasone combined in infusión solutions. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 2006; 56:714-20.

⁸⁷ Negro S, et al. Morphine, haloperidol and hyoscine N-butyl bromide combined in s.c. infusion solutions: Compatibility and stability Evaluation in terminal oncology patients. *Int J Pharm.* 2006; 307:278-84.

⁸⁸ Wilcock A, et al. Drugs given by syringe drivers: a prospective multicentre survey of palliative care services in the UK. *Palliat Med.* 2006; 20: 661-4.

⁸⁹ Acín P, et al. Estabilidad de parecoxib en dilución con otros fármacos y administración en perfusión continua IV para el control del dolor postoperatorio. *Rev Soc Esp Dolor.* 2007; 14:185-93.

⁹⁰ Lin FS, Lin TF, Yeh YC, et al: Compatibility and stability of ketorolac tromethamine and morphine hydrochloride in 0.9% sodium chloride injection. *Pain Clinic.* 2007; 19: 99-103.

⁹¹ Martínez - Gómez MA, et al. Stability studies of binary mixtures of haloperidol and/or midazolam with other drugs for parenteral administration. *J Palliat Med.* 2007; 10:1306-11.

⁹² Murney P. To mix or not to mix - Compatibilities of parenteral drug solutions. *Aust Prescr.* 2008; 31:98-101.

⁹³ Salmerón-García A, et al, Development of an LC-DAD method for analysis of dexketoprofen, tramadol, and haloperidol. Study of the stability of mixtures used for patient-controlled analgesia. *Chromatographia.* 2008; 68:767-72.

⁹⁴ Athanasopoulos A, et al. Long-term stability of tramadol chlorhydrate and metoclopramide hydrochloride in dextrose 5% polyolefin bag at 4°C. *J Oncol Pharm Practice.* 2009; 15:195-200.

⁹⁵ Canann D, Tyler LS, Barker B and Condie C. Visual compatibility of i.v. medications routinely used in bone marrow transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm.* 2009; 66:727-9.

⁹⁶ González-Valdivieso J, et al. Estabilidad de haloperidol-butilescolamina-midazolam en sistemas de infusión continua de 24 horas. *Medicina Paliativa.* 2009; 16:78-83.

⁹⁷ Hines S, Pleasance S. Compatibility of an injectable high strength oxycodone formulation with typical diluents, syringes, tubings, infusión bags and drugs for potential co-administration. *EJHP Practice.* 2009; 15:32-8.

⁹⁸ Rose M, Currow DC. The Need for Chemical Compatibility Studies of Subcutaneous Medication Combinations Used in Palliative Care. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2009; 23:223-30.

⁹⁹ Haloperidol 0.416-mg/mL, hyoscine 4.9-mg/mL, and tramadol 16.67-mg/mL in 0.9% sodium chloride injection. *IJPC.* 2010; 14:5.

¹⁰⁰ Kanji S, et al. Systematic review of physical and chemical compatibility of commonly used medications administered by continuous infusion in intensive care units. *Crit Care Med.* 2010; 38:1890-8.

¹⁰¹ Dickman A, et al. *The Syringe Driver. Continuous subcutaneous infusions in palliative care. Third Edition.* New York: Oxford University Press; 2011.

¹⁰² Loyd A. Morphine 6-mg/mL, haloperidol 0.5-mg/mL, and hyoscine 6-mg/mL infusion. *International journal of pharmaceutical compounding.* 2011,15:6;504.

¹⁰³ Foinard A, et al. Impact of physical incompatibility on drug mass flow rates: example of furosemide-midazolam incompatibility. *Ann Intensive Care.* 2012; 2:28-32.

¹⁰⁴ Valle A, Mesa F, Treglia A. Compatibilidad entre fármacos para su uso en infusores elastoméricos por vía subcutánea. *Rev Méd Urug.* 2012; 28: 77-8.

¹⁰⁵ Knudsen L, et al. Physicochemical compatibility of commonly used analgesics and sedatives in the intensive care medicine. *Eur J Hosp Pharm.* 2014; 21:161-6.

¹⁰⁶ Chen F, et al. Stability of an epidural analgesic admixture containing butorphanol tartrate and ropivacaine hydrochloride. *Eur J Hosp Pharm.* 2015; 22:7-11.

¹⁰⁷ Matoses – Chirivella C, Rodriguez – Lucena FJ, Sanz – Tamargo G, et al. Administración de medicamentos por vía subcutánea en cuidados paliativos. *Farm Hosp.* 2015; 39:71-9.

¹⁰⁸ Estan-Cerezo G, et al. Revisión de la estabilidad química del ondansetrón con otros medicamentos en mezclas de administración parenteral. *Farm Hosp.* 2017; 41:625-9.

¹⁰⁹ Baker J, et al. The current evidence base for de feasibility of 48-hour continuous subcutaneous infusions (CSCIs): A systematically-structured review. *PLoS ONE.* 2018; 13:e0194236.

¹¹⁰ Sanogo S, et al. Validation of RP-HPLC method to assess the compatibility of metoclopramide and midazolam intravenous mixture used in patients with cancer. *Eur J Hosp Pharm.* 2019; 26:323-8.



ANEXO I

PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA

TESIS



Binary Mixtures of Morphine and Furosemide: Compatibility and Stability at Different Concentrations

Espinosa Bosch Maria¹, Sánchez Rojas Fuensanta², Bosch Ojeda Catalina²

¹UGC Pharmacy, Regional University Hospital of Málaga, 29010, Málaga, Spain.

²Department of Analytical Chemistry, Faculty of Sciences, University of Málaga, Spain.

ABSTRACT

Objectives: In order to avoid separate injections, admixtures of drugs are frequently used in palliative care settings. There are different factors that can influence the compatibility and stability of the mixture: drug type, concentration, solvent, container, temperature and light. There are some mixtures of drugs with proven stability, but there is lack of evidence about the stability and compatibility of the combination of morphine and furosemide. The purpose is to evaluate the compatibility and stability of two admixtures of morphine and furosemide at two different temperatures (25°C and 37°C). The concentrations of the admixtures are: 3.0 mg/mL-2.0 mg/mL; 1.0 mg/mL-0.6 mg/mL; in NaCl 0.9% stored in elastomeric infusors protected from light. **Methods:** The samples were prepared and diluted in NaCl 0.9% in elastomeric infusor in triplicate to obtain four different conditions of concentration and/or temperature of storage (concentration: 3.0 mg/mL-2.0 mg/mL, 1.0 mg/mL-0.6 mg/mL of morphine and furosemide respectively; temperature of storage 25°C and 37°C). The concentration of each constituent drug into different mixtures was periodically determined using a HPLC-UV method. The drugs were chromatographed on a C_{18} reverse phase column; the mobile phase was acetonitrile-water 40:60 (v/v); flow rate 1.5 mL/min. Morphine and furosemide concentrations were determined at 235 nm by interpolation from the calibration curves prepared at (0, 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 14, 15) days from the standards. Statgraphics centurion XVI program has been used to data treatment. **Results:** The stability of the admixtures diluted in NaCl 0.9% are as follow: morphine-furosemide (3.0 mg/mL-2.0 mg/mL) is stable (retained > 95% of their initial concentration) eight days at 25°C and two day at 37°C; (1.0 mg/mL-0.6 mg/mL) is stable thirty days at 25°C and two day at 37°C. **Conclusion:** The admixture of morphine and furosemide in NaCl 0.9% in elastomeric infusor can be safely used in palliative care for at least two days. Concentrations of the admixture can be prepared in advance and stored at room temperature, but the infusion cannot be longer than two days.

Key words: Furosemide, HPLC, Mixtures, Morphine, Stability.

Submission Date : 03-06-2015
Revision Date : 29-01-2015
Accepted Date : 18-06-2015

DOI: 10.5530/ijper.49.4s.9
Correspondence Address
Mr. Fuensanta Sánchez
Rojas

Department of Analytical
Chemistry, Faculty of Sci-
ences, University of Málaga,
29071 Málaga, Spain.
E-mail: fsanchez@uma.es



www.ijper.org

INTRODUCTION

The definition of the World Health Organization (WHO)¹ about palliative care is follow: an approach that improves the quality of life of patients and their families facing the problem associated with life-threatening illness, through the prevention and relief of suffering by means of early identification and impeccable assessment and treatment

of pain and other problems, physical, psychosocial and spiritual. Palliative care provides relief from pain and other distressing symptoms affirms life and regards dying as a normal process, intends neither to hasten or postpone death, integrates the psychological and spiritual aspects of patient care, offers a support system to help patients live

SHORT REPORT

BINARY MIXTURES OF MIDAZOLAM AND FUROSEMIDE STORED IN CONTINUOUS INFUSION SYSTEMS: COMPATIBILITY AND STABILITYESPINOSA BOSCH MARÍA, SÁNCHEZ ROJAS FUENSANTA,
BOSCH OJEDA CATALINA**ABSTRACT**

Objectives: The mixture of different drugs for use in continuous infusion systems is a common practice in palliative care, but the analytical study of compatibility and stability is not always available. The objective of this research is to study the midazolam-furosemide mixture solutions at different concentrations and temperatures prepared in 0.9% NaCl and stored into infusers and glass, all of them protected from light.

Method: The samples were prepared and diluted in NaCl 0.9% in elastomeric infusor and glass in triplicate to obtain six different conditions of concentration and/or temperature of storage (concentration: 0.3 mg/mL-0.6 mg/mL; 0.3 mg/mL-0.7 mg/mL and 0.35 mg/mL-0.6 mg/mL of midazolam and furosemide respectively; temperature of storage 25 °C and 37 °C). The concentration of each constituent drug into different mixtures was periodically determined using a HPLC-UV method. The drugs were chromatographed on a C₁₈ reverse phase column; the mobile phase was acetonitrile-water 80:20 (v/v); flow rate 1.5 mL/min. R_f(furosemide) = 1.5 min and R_f(midazolam) = 2.3 min. Midazolam and furosemide concentrations were determined at 235 nm by interpolation from the calibration curves prepared at (0, 1, 2, 3, 7, 11, 15) days from the standards. Statgraphics centurion XVI program has been used to data treatment.

Key findings: The stability of the admixtures diluted in NaCl 0.9% is as follows: midazolam-furosemide (0.3 mg/mL-0.6 mg/mL) is stable (retaining more than 95% of the initial concentration) during 17 days at 25 °C and <24 hours at 37 °C; (0.3 mg/mL-0.7 mg/mL) is stable <24 hours at both temperatures; (0.35 mg/mL-0.6 mg/mL) is stable <24 hours at both temperatures. Admixtures stored into glass their stabilities are higher.

Conclusions: This study was proven to be suitable for determining the stability and compatibility of midazolam and furosemide mixtures in elastomeric infusers and glass. It may be applied to establish the stability of different samples prepared in NaCl 0.9% and stored at two temperatures and can be used in palliative care.

FUROSEMIDE – HPLC – MIDAZOLAM – STABILITY

ESPINOSA BOSCH M^a*
SÁNCHEZ ROJAS F.
BOSCH OJEDA C.* UGC Pharmacy, Regional University Hospital of Málaga.
Department of Analytical Chemistry, Faculty of Sciences, University of Málaga.
Málaga, Spain.

Eur J Clin Pharm 2016; 18(6): 407-10.

Received: 29/06/2016.
Accepted: 27/10/2016.
(No. 2320)**RESUMEN**

Objetivos: La mezcla de diferentes fármacos para su uso en sistemas de infusión continua es una práctica común en cuidados paliativos, pero el estudio analítico de compatibilidad y estabilidad no siempre está disponible. El objetivo de esta investigación es estudiar mezclas de midazolam-furosemida a diferentes concentraciones y temperaturas preparadas en NaCl al 0,9% y almacenadas en infusores y vidrio, todos ellos protegidos de la luz.

Método: Las muestras se prepararon y diluyeron en NaCl al 0,9% en infusor elastomérico y vidrio por triplicado para obtener seis condiciones diferentes de concentración y/o temperatura de almacenamiento (concentración: 0,3 mg/mL-



Compatibility and Stability of Hyoscine N-Butyl Bromide and Furosemide Admixtures for Use in Palliative Care

María ESPINOSA BOSCH¹, Fuensanta SÁNCHEZ ROJAS² * & Catalina BOSCH OJEDA²

¹ UGC Pharmacy, Regional University Hospital of Málaga, Spain

² Department of Analytical Chemistry, Faculty of Sciences, University of Málaga, Spain

SUMMARY. In order to avoid separate injections, admixtures of drugs are frequently used in palliative care settings. There are different factors that can influence the compatibility and stability of the mixture: drug type, concentration, solvent, container, temperature, and light. There are some mixtures of drugs with proven stability, but there is lack of evidence about the stability and compatibility of the combination of hyoscine N-butyl bromide and furosemide. The purpose is to evaluate the compatibility and stability of three admixtures of hyoscine N-butyl bromide and furosemide at two different temperatures (25 °C and 37 °C). The concentrations of the admixtures are: 2000-2000 mg/L, 1000-600 mg/L, and 600-600 mg/L, in NaCl 0.9% stored in elastomeric infusers protected from light. Samples were prepared and diluted in NaCl 0.9% in elastomeric infusers in triplicate to obtain six different conditions of concentration and/or temperature of storage (concentration: 2000-2000 mg/L, 1000-600 mg/L, 600-600 mg/L of hyoscine N-butyl bromide and furosemide respectively; temperature of storage 25 and 37 °C). The concentration of each constituent drug into different mixtures was periodically determined using a HPLC-UV method. The drugs were chromatographed on a C18 reverse phase column; the mobile phase was acetonitrile-water 80:20 (v/v); flow rate 1.5 mL/min. Hyoscine N-butyl bromide and furosemide concentrations were determined at 220 nm by interpolation from the calibration curves prepared at 0, 1, 2, 3, 7, 11, and 15 days from the standards. Statgraphics centurion XVI program has been used to data treatment. The stability of the admixtures diluted in NaCl 0.9% are as follow: hyoscine N-butyl bromide-furosemide 2000-2000 mg/L is stable (retained > 95% of their initial concentration) two days at 25 °C and 37 °C; 1000-600 mg/L is stable eight days at 25 °C and two days at 37 °C, and 600-600 mg/L is stable twelve days at 25 °C and three days at 37 °C. The admixture of hyoscine N-butyl bromide and furosemide in NaCl 0.9% in elastomeric infuser can be safely used in palliative care for at least two days. Lower concentrations of the admixture can be prepared in advance and stored at room temperature, but the infusion cannot be longer than three days.

RESUMEN. Con el fin de evitar inyecciones separadas, las mezclas de fármacos se utilizan con frecuencia en entornos de cuidados paliativos. Existen diferentes factores que pueden influir en la compatibilidad y estabilidad de la mezcla: tipo de fármaco, concentración, disolvente, recipiente, temperatura y luz. Hay algunas mezclas de fármacos con estabilidad comprobada, pero no hay evidencia sobre la estabilidad y compatibilidad de la combinación de bromuro de N-butilo de hioscina y furosemida. El objetivo de este estudio es evaluar la compatibilidad y estabilidad de tres mezclas de bromuro de N-butilo de hioscina y furosemida a dos temperaturas diferentes (25 °C y 37 °C). Las concentraciones de las mezclas son: 2000-2000 mg/L, 1000-600 mg/L y 600-600 mg/L, en NaCl al 0,9%, almacenadas en infusores elastoméricos protegidos de la luz. Se prepararon muestras y se diluyeron en NaCl al 0,9% en infusores elastoméricos por triplicado para obtener seis condiciones diferentes de concentración y/o temperatura de almacenamiento (concentración: 2000-2000 mg/L, 1000-600 mg/L, 600-600 mg/L de bromuro de n-butilo de hioscina y furosemida, respectivamente, a una temperatura de almacenamiento de 25 y 37 °C). La concentración de cada fármaco constituyente en diferentes mezclas se determinó periódicamente usando un método HPLC-UV. Los fármacos se cromatografiaron en una columna de fase inversa C18; la fase móvil era acetonitrilo-agua 80:20 (v/v) y el caudal 1,5 mL/min. Las concentraciones de bromuro de N-butilo de hioscina y de furosemida se determinaron a 220 nm por interpolación a partir de las curvas de calibración preparadas a los (0, 1, 2, 3, 7, 11 y 15) días de los estándares. Para el tratamiento de datos se utilizó el programa Statgraphics centurion XVI. La estabilidad de las mezclas diluidas en NaCl al 0,9% es la siguiente: N-butil bromuro de hioscina-furosemida 2000-2000 mg/L es estable (retuvo > 95% de su concentración inicial) dos días a 25 y 37 °C, la mezcla 1000-600 mg/L es estable ocho días a 25 °C y dos días a 37 °C y la mezcla 600-600 mg/L es estable doce días a 25 °C y tres días a 37 °C. La mezcla de bromuro de N-butilo de hioscina y furosemida en NaCl al 0,9% en infusor elastomérico se puede utilizar de forma segura en cuidados paliativos durante al menos dos días. Las concentraciones más bajas de la mezcla se pueden preparar de antemano y almacenarse a temperatura ambiente, pero la infusión no puede ser mayor de tres días.

KEY WORDS: compatibility, furosemide, hyoscine N-butyl bromide, palliative care, stability.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: fsanchez@uma.es

ISSN 0326-2383 (printed ed.)
ISSN 2362-3853 (on line ed.)

1491



Stability of mixtures of ondansetron and haloperidol stored in infusors at different temperatures

María Espinosa-Bosch,¹ Fuensanta Sanchez-Rojas,² Catalina Bosch-Ojeda²

¹UGC Pharmacy, Regional University Hospital of Málaga, Málaga, Spain
²Department of Analytical Chemistry, Faculty of Sciences, University of Málaga, Málaga, Spain

Correspondence to
Dr Fuensanta Sanchez-Rojas,
Department of Analytical
Chemistry, Faculty of Sciences,
University of Málaga, Málaga
29071, Spain; fsanchez@
uma.es

Received 27 September 2017
Revised 27 November 2017
Accepted 7 December 2017

EHPH Statement 6: Education
and Research.

ABSTRACT

Background and objective Mixing different drugs for use in continuous infusion systems is a common practice in palliative care, but analytical study of compatibility and stability is not always available. The objective of this work is to study the stability of solutions of ondansetron and haloperidol at different concentrations and temperatures all prepared in 0.9% NaCl and stored in infusors, with all cases protected from light.

Materials and methods The high performance liquid chromatography-Ultraviolet (HPLC-UV) method was employed for the determination of the drugs. The concentrations of the admixtures were 0.15–0.25 mg/ml and 0.3–0.4 mg/ml of haloperidol and ondansetron, respectively, with a storage temperature of 25°C and 37°C.

Results All solutions were initially clear and colourless, but visible particles appear, in all cases, into the infusors after 2 days since their preparation.

Conclusion From the results obtained we can conclude that the mixtures prepared in the conditions previously described are stable less than 48 hours.

Chemical incompatibilities can lead to a decrease in drug bioavailability, drug degradation and/or production of toxic products.

In the literature there are studies that have evaluated the compatibility and stability of various drug mixtures under different experimental conditions^{4–12}; however, it is necessary to extend this research to other mixtures that can be used in palliative care, the compatibility and stability of which have not yet been established.¹³

Ondansetron is an antagonist of 5-hydroxytryptamine (serotonin) subtype 3 (5-HT₃) receptors. These receptors are located at the periphery of the vagal nerve terminals and at the central level in the postrema area of the brain. Cytotoxic drugs and radiation damage the gastric mucosa, causing serotonin release from cells of the gastrointestinal tract. Stimulation of 5-HT₃ receptors causes the emission of sensory signals to the centre of the vomit. When ondansetron binds to these receptors, it blocks the emesis produced by the release of serotonin. This drug is indicated in the control of nausea and vomiting induced by cytotoxic chemotherapy and radiotherapy, and for the prevention of postoperative nausea and vomiting.¹⁴ In a previous work recently published by us, there is a revision about the stability studies of ondansetron alone and in mixture with other drugs.¹⁵

Haloperidol has been found to be very efficient in controlling agitation with or without pain, nausea and/or vomiting of central origin, intestinal obstruction, and delirium.¹⁶ Haloperidol is a conventional antipsychotic drug, and it is one of the first medicines that were used in the 20th century to treat mental illness. The stability of this drug has been studied in 5% dextrose,¹⁷ and in admixtures has been previously described with tramadol,⁸ diamorphine hydrochloride⁹ and scopolamine N-butyl bromide.⁵ Also, the compatibility of tertiary blends with haloperidol, tramadol and dexketoprofen,¹⁹ or haloperidol, tramadol and hyoscine,²⁰ has been analysed.

The aim of this research was to investigate the compatibility and stability of haloperidol-ondansetron at two levels of concentrations and stored at two different temperatures, all of these protected from the light.

MATERIALS AND METHODS

Materials

Commercial haloperidol ampoules of 5 mg/mL (Dr Esteve Laboratory, Barcelona, Spain) and ondansetron ampoules of 2 mg/mL (Fresenius Kabi, Barcelona, Spain) were used. Sodium chloride 0.9% was obtained from Fresenius Kabi. Methanol (HPLC grade) was purchased from Merck (Darmstadt,

INTRODUCTION

The administration of drugs by subcutaneous infusion is routinely practised in palliative medicine. The WHO defines palliative care as 'an approach that improves the quality of life of patients and their families facing the problem associated with life-threatening illness, through the prevention and relief of suffering by means of early identification and impeccable assessment and treatment of pain and other problems, physical, psychosocial and spiritual'.¹ Their priority is to treat the physical symptoms caused by the progression of disease or the side effects of its treatment. To obtain optimal symptom control in these patients, the simultaneous administration of more than one drug is often required.² However, there are few published data on the compatibility and stability of drugs when administered together by this method.

When combinations of drugs are administered via subcutaneous infusion, drug incompatibility or loss of stability can occur. Incompatibility might cause drug precipitation or crystallisation, resulting in the blockage of the cannula, skin irritation and poor absorption.³ Physical and chemical instability may present a problem due to drug-drug, drug-diluent and drug-container interactions. Storage conditions are also important because the mixture is not usually administered as soon as it is prepared. Physical incompatibilities result in visible (precipitate, colour change, gas production) and invisible (subvisible particles, variations in pH) reactions.

 Check for updates

To cite: Espinosa-Bosch M, Sanchez-Rojas F, Bosch-Ojeda C. *Eur J Hosp Pharm*. Epub ahead of print. [please include Day Month Year]. doi:10.1136/ejhp-2017-001412.

BMJ

Espinosa-Bosch M, et al. *Eur J Hosp Pharm* 2018;0:1–5. doi:10.1136/ejhp-2017-001412

 1

Determination of compatibility and stability of haloperidol and morphine mixtures used in palliative care

Espinosa Bosch María¹, Sánchez Rojas Fuensanta², Bosch Ojeda Catalina²

¹UGC Pharmacy, Regional University Hospital of Málaga, ²Department of Analytical Chemistry, Faculty of Sciences, University of Málaga, Spain

With the aim of controlling various symptoms, possible to use mixtures of different drugs within infusion devices. This should take into account the compatibility of the mixture. Factors influence the compatibility and stability of the mixtures are: drug type, concentration, solvent, temperature and light. When evaluating the compatibility of the mixtures for infusion for subcutaneous via is important to consider infusion devices used and the conditions of light and temperature should simulate as far as possible the conditions in practice assistance. There are diverse studies that analyze the compatibility of drug mixtures, but there are still many possible combinations of drugs for which evidence is not available. The objective of this work is to study the compatibility and stability of several mixtures of haloperidol and morphine that can be used in solution for subcutaneous infusion.

Keywords: Haloperidol/stability/compatibility. Morphine/stability/compatibility. Mixtures. Palliative care.

INTRODUCTION

Cancer patients who are in the terminal phase simultaneously suffer from various symptoms such as pain, nausea, anxiety, gastrointestinal obstruction and weakness, so that to control these symptoms, simultaneous administration of morphine with other drugs, including haloperidol, is necessary (Schrijvers *et al.*, 1998).

On the other hand, many patients have great difficulty in taking oral medications. In these patients, portable infusion pumps offer the possibility of continuous parenteral administration of drugs while maintaining patient autonomy. To avoid the use of different infusion needles it is very useful to mix different drugs in a single infuser (Graham, Clark, 2005).

In the subcutaneous administration of drug mixtures, by means of infusers, incompatibility thereof or loss of stability may occur. Incompatibility may lead to precipitation or crystallization of the drugs leading

to cannula blockage, skin irritation and malabsorption (Grassby, Hutchings, 1997).

The physical compatibility and / or stability of mixtures of several drugs in solution for use in subcutaneous infusion has been extensively studied, although in some studies only a visual inspection of the samples was performed, thus obtaining information on the physical compatibility but not on the chemical stability of the drugs in the mixture (Barcia *et al.*, 2003; Barcia *et al.*, 2005; Good, Schneider, Ravenscroft, 2004; Negro *et al.*, 2006; Negro *et al.*, 2007).

Morphine is an opioid analgesic used for the treatment of moderate to severe pain. It is recommended by the WHO for the relief of moderate cancer-related pain. It is the opioid of choice in palliative and terminal care. Morphine is predominantly cleared from body by metabolism to morphine-3-glucuronide (M3G) and morphine-6-glucuronide (M6G). Haloperidol is a neuroleptic, conventional antipsychotic drug that is part of the butyrophenones.

The objective of this work is to evaluate the compatibility and stability of the mixtures of morphine and haloperidol prepared with NaCl 0.9% at different concentrations stored in elastomeric infusers at 25 °C and 37 °C and with protection of light.

*Correspondence: Sánchez Rojas Fuensanta. University of Málaga, Department of Analytical Chemistry, Faculty of Sciences, Universidad de Málaga, Campus Teatinos s/n, 29071, Málaga, Spain. Phone: +34 952137393. E-mail: fsanchez@uma.es





ANEXO II

CONTRIBUCIONES A CONGRESOS



19th CONGRESS OF EUROPEAN ASSOCIATION OF HOSPITAL PHARMACISTS (EAHP)

COMPATIBILITY AND STABILITY OF MORHINE AND FUROSEMIDE ADMIXTURES

Tipo de participación: Póster

Publicación: EUROPEAN JOURNAL OF HOSPITAL PHARMACY

Lugar celebración: BARCELONA (ESPAÑA) Fecha: 26-28 MARZO 2014

CONGRESO SOCIEDAD ANDALUZA DE FARMACIA HOSPITALARIA (SAFH): LA FARMACIA HOSPITALARIA ANDALUZA EN UN ENTORNO DE CRISIS

COMPATIBILIDAD Y ESTABILIDAD DE MEZCLAS DE MIDAZOLAM Y FUROSEMIDA PARA SU USO EN CUIDADOS PALIATIVOS

Tipo de participación: Póster

Publicación: LIBRO DE RESÚMENES

Lugar celebración: PUNTA UMBRÍA Fecha: 2-4 ABRIL 2014 (HUELVA)

VI CONGRESO NACIONAL DE ATENCIÓN SANITARIA AL PACIENTE CRÓNICO- I CONFERENCIA NACIONAL DE PACIENTES ACTIVOS

COMPATIBILIDAD Y ESTABILIDAD FÍSICO-QUÍMICA DE MEZCLAS DE MEDICAMENTOS EN INFUSORES PARA VÍA SUBCUTÁNEA SUSCEPTIBLES DE SER UTILIZADAS EN PACIENTES DE CUIDADOS PALIATIVOS EN ANDALUCÍA (PROYECTO CEMEPAL-ANDALUCÍA)

Tipo de participación: Comunicación oral

Publicación: LIBRO DE RESÚMENES

Lugar celebración: SEVILLA Fecha: 27-29 MARZO 2014

20th CONGRESS OF EUROPEAN ASSOCIATION OF HOSPITAL PHARMACISTS (EAHP)

COMPATIBILITY AND STABILITY OF HYOSCINE N-BUTYL BROMIDE AND FUROSEMIDE ADMIXTURES FOR USE IN PALLIATIVE CARE

Tipo de participación: Comunicación oral y Póster

Publicación: EUROPEAN JOURNAL OF HOSPITAL PHARMACY

Lugar celebración: HAMBURGO (ALEMANIA) Fecha: 25-27 MARZO 2015

**12 CONGRESO SOCIEDAD ANADALUZA DE FARMACIA HOSPITALARIA
(SAFH 2015)**

COMPATIBILIDAD Y ESTABILIDAD DE MEZCLAS DE MORFINA Y
FUROSEMIDA

Tipo de participación: Póster

Publicación: LIBRO DE RESÚMENES

Lugar celebración: MARBELLA (MÁLAGA) Fecha: 17-17 ABRIL 2015

**60 CONGRESO SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA
(SEFH 2015)**

MEZCLAS BINARIAS DE MIDAZOLAM Y FUROSEMIDA ALMACENADAS EN
SISTEMAS DE INFUSIÓN CONTINUA: COMPATIBILIDAD Y ESTABILIDAD

Tipo de participación: Comunicación Oral y Póster

Publicación: LIBRO DE RESÚMENES

Lugar celebración: VALENCIA Fecha: 10-13 NOVIEMBRE 2015

**62 CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA
HOSPITALARIA (SEFH)**

ESTABILIDAD DE LA MEZCLA HALOPERIDOL-MORFINA EN SOLUCIÓN
PARA INFUSIÓN

Tipo de participación: Póster

Publicación: LIBRO DE RESÚMENES

Lugar celebración: MADRID (ESPAÑA) Fecha: 18-21 OCTUBRE 2017

**23th CONGRESS OF EUROPEAN ASSOCIATION OF HOSPITAL
PHARMACISTS (EAHP)**

STABILITY OF MIXTURES OF ONDANSETRON AND HALOPERIDOL
STORED IN INFUSORS AT DIFFERENT TEMPERATURES

Tipo de participación: Póster

Publicación: EUROPEAN JOURNAL OF HOSPITAL PHARMACY

Lugar celebración: GOTHENBURG (SUECIA) Fecha: 21-23 MARZO 2018

**25th CONGRESS OF EUROPEAN ASSOCIATION OF HOSPITAL
PHARMACISTS (EAHP)**

COMPATIBILITY AND STABILITY OF ONDANSETRON AND MIDAZOLAM
MIXTURES USED IN PALLIATIVE CARE

Tipo de participación: Póster

Lugar celebración: GOTHENBURG (SUECIA)

Fecha: 25-27 MARZO 2020

March 2014 Volume 21 Supplement 1

European Journal of
**Hospital
Pharmacy**
SCIENCE AND PRACTICE



ABSTRACT BOOK
19th Congress of the EAHP
26-28 March 2014, Barcelona, Spain

ejhp.bmj.com



BMJ

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



BACKGROUND

In order to avoid separate injections of different drugs, admixtures of opioids with other drugs used in palliative care are frequently used. There are different factors that can influence the compatibility and stability of the mixture: drug type, concentration, solvent, container, temperature and light. There are some mixtures of opioids with other drugs with proven stability, but there is lack of evidence about the stability and compatibility of the combination of morphine and furosemide.

PURPOSE

To evaluate the compatibility and stability of the admixture morphine 1.0 mg/ml - furosemide 0.6 mg/ml in NaCl 0.9% stored at ambient room temperature under normal light for at least 30 days. Also, to study the stability of this admixture stored in infuser.

METHOD

On study day 0, a mixture was prepared and diluted in NaCl 0.9% to obtain 1.0 mg/ml of morphine and 0.6 mg/ml of furosemide and stored at ambient room temperature under normal light.

The concentration of the mixture was periodically determined by using a HPLC-UV method. Dilution of the sample was made prior to the analysis to give 40 mg/mL of morphine and 24 mg/mL of furosemide. Five standards were prepared all days of the study.

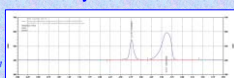
RESULTS

$\lambda = 235 \text{ nm}$; Stationary phase: C18

• Preliminary study: Flow rate: 0.7 mL/min

Mobile phase: Acetonitrile:Water (40:60)

Rt (morphine): 2.8 min; Rt (furosemide): 3.6 min



Forced Degradation Studies

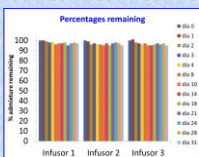
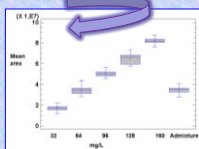
Study day	MOR mg/L ± SD	FUR mg/L ± SD	Recovery % MORPHINE	Recovery % FUROSEMIDE
0	38.25 ± 1.46	22.16 ± 0.26	96.3	92.33
1	39.89 ± 1.90	22.40 ± 0.06	99.73	93.33
2	37.42 ± 2.08	21.22 ± 0.89	93.56	88.42
3	38.81 ± 3.06	22.11 ± 0.11	97.03	92.13
8	37.64 ± 3.07	21.87 ± 0.15	94.1	91.13
9	39.04 ± 4.56	21.37 ± 0.60	97.6	89.04
10	38.86 ± 0.39	21.72 ± 1.06	97.15	90.5

Flow rate: 1.5 mL/min

Mobile phase: Acetonitrile:Water (80:20)

Study day	Admixture (mg/L ± SD)	Recovery %
0	63.5 ± 2.2	99.2
1	64.4 ± 1.6	100.6
2	66.7 ± 0.6	104.2
5	66.1 ± 1.2	101.7
7	64.9 ± 1.2	101.4
9	65.1 ± 0.9	99.2
12	68.4 ± 0.1	108.8
15	62.9 ± 2.4	99.8
19	62.3 ± 3.5	99.3
23	70.8 ± 0.2	110.6
26	68.3 ± 0.9	91.1
29	70.8 ± 1.2	110.6
30	65.8 ± 1.5	102.8

Interdays (30 days)



Physical stability

All solutions were initially clear and colourless and remained so for the duration of the study. Also, no visible particles were observed in any solution throughout the study period.

Action of UV light

Under UV light irradiation, the initial solution change to yellow at 24 h. Also the peak area diminished at 24 h, and then remain constant to at least 72 h.

Influence of temperature

Mixtures were heated in a water bath during 60 min at 40 °C, 60 °C, 80 °C. No changes were significantly obtained in the chromatograms.

Influence of NaOH

Additions of different amounts of NaOH 0.1 M and 1 M to 500 µL of mixtures let to obtain a calibration graph with similar slopes compared to the sample in neutral medium. The higher difference observed in these chromatograms were the presence of diverse peaks corresponding to a degradation product (Rt: 2.3 min)

Influence of HCl

Additions of different amount of HCl 0.1 M and 1 M to 500 µL of mixtures let to obtain a calibration graph with similar slopes. The evolution of this peak with the time are showed in Figure 1(a,b) and Figure 2 (a,b)

HCl 0.1M

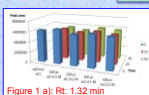


Figure 1 a): Rt: 1.32 min

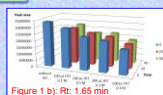


Figure 1 b): Rt: 1.65 min

HCl 1M

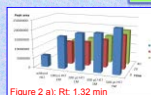


Figure 2 a): Rt: 1.32 min

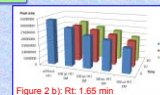


Figure 2 b): Rt: 1.65 min

Influence of H₂O₂

Additions of different amounts of H₂O₂ 0.03% to 500 µL of mixtures let to obtain a calibration graph with similar slopes compared to the sample in neutral medium. Additions of H₂O₂ 0.3% and 3% to the mixture showed an enhancement of the peak area and remain constant with the time. Figure 3 shows this effect.

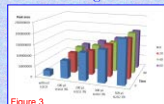


Figure 3

Influence of NaClO

Additions of different amounts of NaClO 0.02 M to 500 µL of mixtures let to obtain a calibration graph with similar slopes compared to the sample in neutral medium. Additions of NaClO 0.2 M showed a diminution of the peak area at time 0 min respect the original signal but increased with the amount of NaClO added. With NaClO 2 M the peak area increased with respect to without NaClO, and then diminished at 20 min and remain constant with the time. (Figure 4)

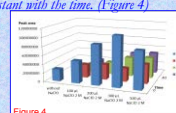


Figure 4

CONCLUSIONS

► Morphine and furosemide admixture diluted in NaCl 0.9% (concentration 1.0 and 0.6 mg/ml, respectively), is physically and chemically stable, in all studied conditions from at least 30 days.



Congreso
SAFH

Huelva 02-04 Abril
2014

**La Farmacia Hospitalaria andaluza
en un entorno de crisis**

Hotel **Barceló**
Punta Umbría Beach Resort



**Sociedad Andaluza de Farmacéuticos
de Hospitales y Centros Sociosanitarios**



www.congresosafh.es



f Siguenos en Facebook

Twitter: @IXCongresoSAFH

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



ESPINOSA BOSCH M.^A, SÁNCHEZ ROJAS F.^B, BOSCH OJEDA C.^B, CHAMORRO DE VEGA E.^C

Nº 52

^AUGC DE FARMACIA, HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MÁLAGA
^BDEPARTAMENTO DE QUÍMICA ANALÍTICA, FACULTAD DE CIENCIAS, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
^CUGC DE FARMACIA, HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO

OBJETIVO

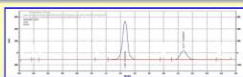
La utilización de la vía subcutánea en Cuidados Paliativos es una alternativa muy interesante cuando la vía oral no está disponible. El empleo de infusores para la perfusión continua permite el control de síntomas de una manera sencilla. En muchos casos es necesaria la administración de más de un fármaco, por lo que mezclarlos en un mismo infusor sería la mejor alternativa. Sin embargo hay pocos datos publicados sobre la estabilidad de las mezclas, y menos aún si nos centramos en datos de estabilidad química de mezclas en sistemas de tipo infusor conservadas en condiciones de temperatura y luminosidad similares a las de la práctica asistencial.

Existen varios factores que pueden influir en la compatibilidad y estabilidad de la mezcla, como son tipo de fármaco, concentración, disolvente, contenedor, temperatura y luz. El objetivo planteado es evaluar la estabilidad y compatibilidad de la mezcla midazolam-furosemida en concentraciones de 300-600 mg/l respectivamente, en NaCl 0,9% almacenado a temperatura ambiente sin protección de la luz, en matraz de vidrio y en infusor.

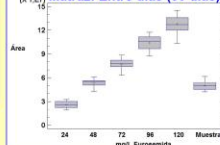
MATERIAL Y MÉTODO

HPLC Agilent Technologies, model LC 1220
Infinity
 $\lambda = 235 \text{ nm}$; Fase estacionaria: C18
Velocidad de flujo: 1.5 mL/min
Fase móvil: Acetonitrilo, Agua (80:20)
Tr(furosemida): 1.46 min
Tr(midazolam): 2.27 min

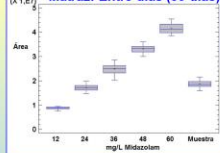
En día 0, se prepara una mezcla y se diluye con NaCl 0.9%
[Midazolam];[Furosemida]= 300:600 mg/L
[Mezcla diluida (Midazolam:Furosemida)]= 24:48 mg/L



Matraz: Entre días (30 días)

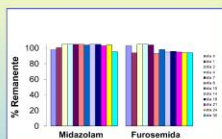


Matraz: Entre días (30 días)

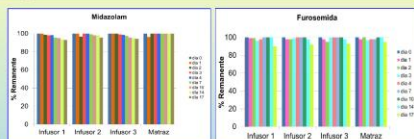


RESULTADOS

•Estudio preliminar de estabilidad en matraz



•Estudio de estabilidad en infusor

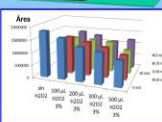
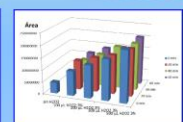
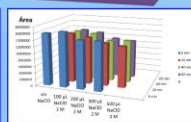
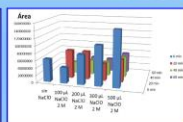
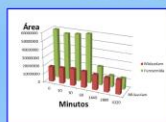


Estudios de degradación

Luz UV

NaClO

H₂O₂



NaOH

HCl

Temperatura

No aparecen productos de degradación cuando se adicionan diferentes volúmenes de NaOH 1 M y 0.1 M (entre 100 μ L y 500 μ L). La señal disminuye paulatinamente por efecto de la dilución de la muestra

No aparecen productos de degradación cuando se adicionan diferentes volúmenes de HCl 1 M y 0.1 M (entre 100 μ L y 500 μ L). El tr de Midazolam se adelanta hasta casi coincidir con el tr de furosemida

Alicuotas de la mezcla midazolam furosemida se han sometido a diferentes temperaturas y tiempos. No se observa en los cromatogramas una variación significativa cuando se han calentado en baño de agua a 40°C, 60°C y 80°C durante 60 minutos

CONCLUSIONES

La mezcla de midazolam y furosemida en NaCl 0.9% (en concentraciones de 300 mg/L y 600 mg/l respectivamente) es química y físicamente estable al menos durante 30 días almacenada en matraz y durante 17 días almacenada en infusor ambas a temperatura ambiente.

VI Congreso Nacional de Atención Sanitaria al Paciente Crónico

I Conferencia Nacional de Pacientes Activos

Continuidad asistencial:

Compartir para avanzar

27-29 Marzo 2014
Hotel Barceló Renacimiento
Sevilla

Reconocido de Interés Científico-Sanitario por la Consejería de Salud y Bienestar Social de la Junta de Andalucía

Organizan:

semFYC **SEMI** **CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL DE LA JUNTA DE ANDALUCÍA**

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA



VI Congreso Nacional de Atención Sanitaria al Paciente Crónico



I Conferencia Nacional de Pacientes Activos

27-29 Marzo 2014

Hotel Barceló Renacimiento • Sevilla

LOS COMITÉS CIENTÍFICO Y ORGANIZADOR DEL VI CONGRESO NACIONAL DE ATENCIÓN SANITARIA AL PACIENTE CRÓNICO-I CONFERENCIA NACIONAL DE PACIENTES ACTIVOS, CELEBRADOS EN SEVILLA, LOS DÍAS 27, 28 Y 29 DE MARZO DE 2014, CERTIFICAN QUE:

DRES. M. ESPINOSA BOSCH, A. FERNÁNDEZ LÓPEZ, C. AGUILERA GONZÁLEZ, C. BOSCH OJEDA, F. SÁNCHEZ ROJAS, J. SIERRA SÁNCHEZ

HAN PRESENTADO, LA COMUNICACIÓN **PI- 04** "COMPATIBILIDAD Y ESTABILIDAD FÍSICO-QUÍMICA DE MEZCLAS DE MEDICAMENTOS EN INFUSORES PARA VÍA SUBCUTÁNEA SUSCEPTIBLES DE SER UTILIZADAS EN PACIENTES DE CUIDADOS PALIATIVOS EN ANDALUCÍA (PROYECTO CEMEPAL-ANDALUCÍA)".

Eloísa Fernández Santiago
Presidenta Comité Científico
VI Congreso Nacional de Atención
Sanitaria al Paciente Crónico-
I Conferencia Nacional de Pacientes Activos

Manuel Ollero Baturone
Presidente Comité Organizador
VI Congreso Nacional de Atención
Sanitaria al Paciente Crónico-
I Conferencia Nacional de Pacientes Activos

SEVILLA, 27 DE MARZO DE 2014

Secretaría Científica:



SH Medical Science Service
C/ Espinosa, 27, Entrepiano. 28003 Madrid
Tlf: 91 635 71 83 Fax: 91 181 70 16
E-mail: congresos@shmedical.es

Secretaría Técnica:



Carrer del Pi, 11, Pl. 2^a, Of. 13
08002 Barcelona
Tel: 93 377 71 39
Fax: 93 318 69 02
congresos@semfyc.es

22
S1

Volume 22 Supplement 1 Pages A1-A230

EUROPEAN JOURNAL OF HOSPITAL PHARMACY

March 2015 Volume 22 Supplement 1

European Journal of
**Hospital
Pharmacy**
SCIENCE AND PRACTICE



ABSTRACT BOOK

20th Congress of the EAHP

25-27 March 2015, Hamburg, Germany

March 2015

ejhp.bmj.com



BMJ

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



BACKGROUND

In order to avoid separate injections, admixtures of drugs are frequently used in palliative care settings. There are different factors that can influence the compatibility and stability of the mixture: drug type, concentration, solvent, container, temperature and light. There are some mixtures of drugs with proven stability, but there is lack of evidence about the stability and compatibility of the combination of hyoscine N-butyl bromide and furosemide

PURPOSE

To evaluate the compatibility and stability of three admixtures of hyoscine N-butyl bromide and furosemide at different concentration and at two temperatures (25°C and 37°C) in NaCl 0.9% stored in elastomeric infusers protected from light

MATERIAL AND METHODS

- > Hyoscine N-butyl bromide Boehringer Ingelheim
- > Furosemide Fresenius Kabi
- > NaCl 0.9% sterile solution
- > Portable Elastomeric Infusion System Baxter
- > Agilent 1220 Infinity LC System
- > Column: Zorbax Eclipse XDB-C18, 4.6 x 250 mm (5 µm)
- > Mobile phase: acetonitrile-water 80:20 (v/v)
- > Flow rate 1.5 mL/min; λ = 220 nm
- > Bacteriological and culture oven, Selecta (INCUDIGIT 19L 2001246)

The samples were prepared and diluted in NaCl 0.9% in elastomeric infuser in triplicate to obtain six different conditions of concentration and/or temperature of storage (concentration: 2.0 mg/mL-2.0 mg/mL, 1.0 mg/mL-0.6 mg/mL and 0.6 mg/mL-0.6 mg/mL of hyoscine N-butyl bromide and furosemide respectively; temperature 25°C and 37°C).

The concentration of admixture drugs was periodically determined using a HPLC-UV method by interpolation from the calibration curves prepared at (0, 1, 2, 3, 7, 11, 15) days from the standards. Mixtures were considered stable if there was less than 10% degradation.

Also, the drug mixtures were examined for signs of precipitation or turbidity and gas production under a bright light against a dark background.

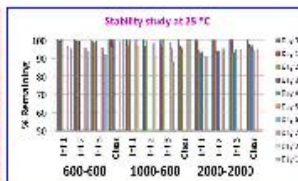
We conducted a forced degradation study to validate our method.

RESULTS

Chemical stability

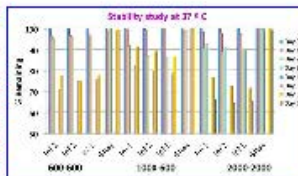
		26 °C [Admixture] ± 8D* (mg/L)													
		600-600 mg/L				1000-600 mg/L				2000-2000 mg/L					
Day		Inf 1	Inf 2	Inf 3	Glass	Day	Inf 1	Inf 2	Inf 3	Glass	Day	Inf 1	Inf 2	Inf 3	Glass
0	120	120	120	120	120	0	180	180	180	180	0	180	180	180	180
1	119.2±1.4	119.2±1.4	119.0±0.8	120.1±1.1	1	155.4±4.4	154.5±2.3	155.4±1.8	155.2±1.0	1	179.8±1.8	179.9±1.1	181.8±1.1	176.3±0.1	
2	118.8±3.6	119.0±1.6	118.5±0.4	118.8±3.2	2	156.4±1.9	159.4±2.5	161.2±1.9	152.8±2.7	2	177.9±2.2	175.9±1.0	175.9±1.0	172.8±0.8	
3	120.3±0.8	119.3±1.4	119.0±0.9	120.0±1.2	3	159.6±2.8	165.5±1.7	157.3±3.0	166.0±4.8	3	179.2±0.8	177.1±1.0	167.4±1.7	175.0±0.3	
7	119.0±0.8	119.0±1.6	119.0±1.1	119.0±0.8	7	164.5±2.2	165.2±2.1	162.8±1.9	165.5±1.4	4	168.4±1.3	169.8±0.9	170.4±0.8	169.9±1.0	
11	114.5±1.7	113.0±0.8	110.0±0.4	110.1±0.9	8	150.3±3.0	148.3±4.2	140.7±3.2	154.6±2.2	7	163.7±0.2	171.7±0.8	170.5±1.3	171.2±0.7	

* Mean ± Standard deviation; n=4



		37 °C [Admixture] ± 8D* (mg/L)													
		600-600 mg/L				1000-600 mg/L				2000-2000 mg/L					
Day		Inf 1	Inf 2	Inf 3	Glass	Day	Inf 1	Inf 2	Inf 3	Glass	Day	Inf 1	Inf 2	Inf 3	Glass
0	120	120	120	120	120	0	180	180	180	180	0	180	180	180	180
1	115.5±0.4	115.1±0.3	116.6±0.6	119.2±0.3	1	159.4±1.2	156.7±1.3	160.0±1.0	156.7±2.1	1	177.0±2.4	176.1±1.1	175.3±2.1	180.0±1.8	
2	114.7±0.3	115.2±2.4	115.6±1.4	120.0±0.2	2	147.2±0.3	139.0±0.4	139.2±0.3	158.9±1.2	2	163.9±1.2	163.5±2.5	163.2±2.3	161.6±1.9	
3	85.0±0.9	90.1±0.3	91.4±1.4	118.6±0.3	3	131.6±0.9	128.0±0.5	126.1±1.3	160.9±1.0	3	167.0±0.7	162.4±1.9	161.4±3.2	179.5±1.9	
4	83.1±0.2	80.3±0.4	83.5±0.2	119.0±0.3	4	146.1±1.1	142.9±1.0	138.4±2.0	160.0±0.6	4	138.3±1.4	133.5±2.3	128.6±3.4	180.3±1.0	
					5	118.1±0.6	115.9±2.2	117.6±3.0	179.2±1.5						

* Mean ± Standard deviation; n=4



Physical stability

All solutions were initially clear and colourless and remained so for the duration of the study. Visible particles appear in the infusers at the same time that decrease the concentration of the admixture stored into they

FORCED DEGRADATION STUDIES

- | | | |
|--------------------------|---|---|
| 500 µL admixture (80-80) | 100 µL
200 µL
300 µL
500 µL
1000 µL | > HCl (1 M, 0.1 M)
> NaOH (1 M, 0.1 M)
> NaClO (2 M, 0.2 M)
> H ₂ O ₂ (3 %, 10%)
> Temperature (40°C, 60°C, 80°C)
> UV radiation |
|--------------------------|---|---|

- > Additions of HCl, NaOH have not influence about the chromatographic signal. The area diminishes by dilution effects when the amount of degradant is higher and also the signal is constant with the time. With NaOH 1 M appears other signal at Rt = 3.5 min
- > Temperature has not influence
- > After one day under UV radiation, the signal of the admixture diminishes and also colour change is observed into glass
- > Additions of NaClO 2 M, and H₂O₂ (3%, 10%) increase the chromatographic signal and stay constant with the time

CONCLUSIONS

The admixture of hyoscine N-butyl bromide and furosemide in NaCl 0.9% in elastomeric infuser can be safely used in palliative care.

It can be prepared in advance and stored at room temperature for at least 8 days, but the infusion with a system worn close to a patient that may reach a temperature closer to 37°C cannot be longer than two days.

Stability of admixtures		
Hyoscine N-butyl bromide-furosemide (mg/L-mg/L)	Days	25 °C 37 °C
600-600	12	3
1000-600	8	2
2000-2000	8	2

POSTER AWARD NOMINEES

Presentations on Wednesday, 25 March, 14:00 to 15:30, Hall D

Time	Poster number	Poster nominee oral presentations	Author(s)
14:00	PKP-001	Current vancomycin dosing recommendations for paediatric patients: a pharmacokinetic evaluation	N Rasouli
14:15	PP-002	Compatibility and stability of hyoscine N-butyl bromide and furosemide admixtures for use in palliative care	C Bosch-Ojeda
14:30	PS-042	Parenteral nutrition in premature infants: risk analysis after redesigning a production process	C Salazar
14:45	PS-046	Evaluation of a systematic tool to reduce inappropriate prescribing (STRIP) in adults with intellectual disability: a pilot study	R Zaal
15:00	CP-061	Long-term cost-effectiveness analysis of infliximab, etanercept and adalimumab in rheumatoid arthritis patients in real-life clinical practice	I Viguera-Guerra
15:15	DI-040	Long-term effect of an individualised medication plan with drug administration recommendations on the patients' drug knowledge	AFJ Send

Presentations on Thursday, 26 March, 09:00 to 10:30, Hall D

Time	Poster number	Poster nominee oral presentations	Author(s)
09:00	CP-136	Inappropriate prescribing in older patients: assessment of a screening tool based on the stopp and start criteria	A-L Sennesael
09:15	CP-143	Involvement of microbial flora in aetiology of surgical site infections	D Callina
09:30	PP-028	Long-term stability of diluted solutions of the monoclonal antibody infliximab	N Navas
09:45	PS-116	Exposure to anticholinergic and sedative drugs: relationship between drug burden index, anticholinergic risk scales and falls in elderly hospitalised patients	E Jean-Bart

Oral



PP-002

COMPATIBILITY AND STABILITY OF HYOSCINE N-BUTYL BROMIDE AND FUROSEMIDE ADMIXTURES FOR USE IN PALLIATIVE CARE



Hamburg 25-27 March 2015

Universidad de Málaga
Departamento de Química Analítica

Hospital Regional Universitario de Málaga
UGC de Farmacia

Málaga, Spain

Authors:

*Bosch Ojeda C.
Espinosa Bosch M.
Sánchez Rojas F.*

XII Congreso
SAFH 2015
MARBELLA



CONGRESO SAFH 2015

“Deconstruir para avanzar.”

15 AL 17 DE ABRIL 2015

Marbella / Hotel H10 Andalucía Plaza



Sociedad Andaluza de Farmacéuticos
de Hospitales y Centros Sociosanitarios

www.congresosafh.es

f <https://www.facebook.com/congresosafh>

t [@congresosafh](https://twitter.com/congresosafh)

ESPINOSA BOSCH M.^a, SÁNCHEZ ROJAS F.^b, BOSCH OJEDA C.^b, MORA RODRÍGUEZ B.^a

^a UGC DE FARMACIA, HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MÁLAGA

^b DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ANALÍTICA, FACULTAD DE CIENCIAS, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

E-CORREO: maria.espinosa.sspa@juntadeandalucia.es; fsanchezr@uma.es; cbosch@uma.es; beatriz.mora.sspa@juntadeandalucia.es

Nº 036

OBJETIVO

Morfina y furosemida son medicamentos que se utilizan en cuidados paliativos para el control de síntomas. Cuando la vía oral no está disponible, una alternativa adecuada es la infusión continua por vía subcutánea. La mezcla de ambos medicamentos en un infusor permitiría la administración de ambos fármacos mediante un único punto de inyección. Sin embargo no existen datos publicados sobre la estabilidad de la mezcla. El objetivo de este estudio es evaluar la estabilidad y compatibilidad de dos mezclas de morfina y furosemida a diferentes concentraciones y temperaturas

MATERIAL

- Morfina ampollas
- Furosemida ampollas
- NaCl 0,9% solución estéril
- Infusor elastomérico portátil Baxter
- Cromatógrafo de líquidos: Shimadzu LC-6A con detector Shimadzu SPD-6A UV
- Columna: C₁₈, 4,6 x 250 mm (5 µm)
- Fase móvil: acetronitrilo-agua 40:60 (v/v)
- Caudal: 1,5 ml/min; λ = 235 nm
- Estufa bacteriológica y de cultivo, Selecta (INCUDIGIT 19L 2001246)

MÉTODO

Se prepararon mezclas de morfina y furosemida en NaCl 0,9% a dos concentraciones (3,0 mg/ml – 2,0 mg/ml y 1,0 mg/ml – 0,6 mg/ml morfina y furosemida respectivamente) y se conservaron a dos temperatura de almacenamiento, 25°C y 37°C cada una, empleando estufa de cultivo. Cada una de estas cuatro alternativas se preparó por triplicado en infusor elastomérico y se conservaron protegidas de la luz. A partir de cada mezcla se prepararon cinco patrones de distintas concentraciones para su congelación y posterior utilización para establecer la curva de calibrado los días de estudio de estabilidad

ESTABILIDAD QUÍMICA: Las concentraciones de las mezclas se han determinado mediante HPLC-UV en fase inversa por interpolación de las curvas de calibrado preparadas los días 0, 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 15, 19, 23, 26, 29, 30. La estabilidad química se midió como retención de >95% de la concentración inicial de los fármacos así como el análisis de la curva de HPLC para la detección de picos derivados de productos de degradación

ESTABILIDAD FÍSICA: Se midió mediante un análisis de las características organolépticas (cambio de color o aparición de precipitado) con la misma periodicidad que en el estudio de estabilidad química

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Estabilidad Química El porcentaje de retención obtenido se representa en las figuras 1 y 2 para las dos concentraciones y temperaturas estudiadas. Las concentraciones obtenidas en cada caso se expresan en las tablas 1 y 2. La tabla 3 resume los días que se consideran estables las mezclas de fármacos (concentración ≥ 95% del valor inicial) en las mezclas diluidas en NaCl 0,9%. En ningún caso aparecen picos derivados de productos de degradación

Estabilidad Física Las mezclas se mantienen de aspecto incoloro, sin embargo con el tiempo se observa aparición de precipitado blanquecino coincidiendo con las muestras que presentan disminución en el porcentaje de retención de la concentración inicial de los medicamentos mediante HPLC

TABLA 1

MORFINA-FUROSEMIDA (3000 mg/l-2000 mg/l)									
25 °C					37°C				
[Mezcla] ± DE* (mg/l)					[Mezcla] ± DE* (mg/l)				
Día	Inf 1	Inf 2	Inf 3		Día	Inf 1	Inf 2	Inf 3	
0	50	50	50	50	0	50	50	50	50
1	51,7±0,5	53,6±0,5	53,3±0,7	1	51,1±0,4	52,0±0,2	50,3±0,7		
2	51,9±0,3	52,3±0,3	53,9±0,3	2	47,3±0,4	42,9±0,5	45,2±0,8		
3	53,4±0,3	50,7±0,8	51,4±0,4	3	45,9±0,8	44,9±1,2	45,1±0,4		
7	52,0±0,3	45,9±0,2	47,8±0,4	7	43,1±1,7	40,8±0,4	42,8±0,9		
8	53,4±0,6	47,9±0,1	48,3±0,3	8		38,2±1,5	43,6±0,9		
10	52,3±0,6	46,4±1,5	46,1±0,2	9		40,6±0,6	44,7±0,4		
14	53,4±0,6	43,7±0,3	41,4±0,5						
15	52,1±0,3		42,3±0,4						

* Media ± Desviación Estándar; n=4

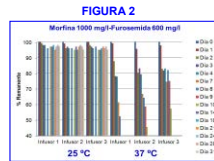
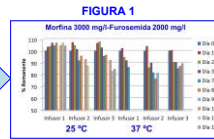


TABLA 2

MORFINA-FUROSEMIDA (1000 mg/l-600 mg/l)											
25 °C						37 °C					
[Mezcla] ± DE* (mg/l)						[Mezcla] ± DE* (mg/l)					
Día	Inf 1	Inf 2	Inf 3		Día	Inf 1	Inf 2	Inf 3			
0	64	64	64	0	64	64	64	64			
1	64,9±1,2	63,4±0,7	64,6±0,8	1	63,4±1,8	61,2±0,3	62,6±0,7				
2	63,4±0,9	61,4±0,6	62,7±0,9	2	56,1±0,2	51,3±0,4	53,0±0,5				
3	62,7±1,1	62,1±1,2	62,1±0,7	3	50,0±0,8	53,2±0,7	52,3±0,5				
4	62,7±1,3	61,4±2,1	61,4±1,3	4	49,8±0,5	50,7±0,3	53,1±0,4				
8	61,4±1,6	61,4±1,0	62,1±1,6	7	39,2±1,0	42,7±0,2	47,7±0,3				
10	62,1±2,2	60,8±2,1	60,8±2,3	8	33,5±1,7	41,1±0,5	52,5±0,5				
14	62,1±1,4	62,1±1,5	60,8±1,5	9		37,5±0,3	48,0±0,2				
18	62,7±1,1	60,8±1,4	61,4±2,2	10		29,1±0,8	36,6±0,9				
21	60,8±0,9	62,1±2,4	62,1±1,6								
24	62,1±0,8	62,7±2,2	61,4±1,7								
28	62,7±2,0	62,1±1,3	62,1±1,4								
31	62,1±1,1	60,8±2,3	60,8±2,5								

* Media ± Desviación Estándar; n=4

ESTUDIOS DE DEGRADACIÓN FORZADA

500 µl mezcla (MOR-FUR) (40-24)	100 µl HCl (1 M, 0,1 M)	200 µl NaOH (1 M, 0,1 M)	300 µl H ₂ O (0,03%, 0,3%, 3%)	500 µl NaClO (2 M, 0,2 M)	500 µl H ₂ O (0,03%, 0,3%, 3%)
---------------------------------	-------------------------	--------------------------	---	---------------------------	---

- Adiciones de diferentes cantidades de HCl 0,1 M, NaOH 0,1 M ó 1 M a 500 µl de mezcla no influye en la señal cromatográfica. El área disminuye por efecto de la dilución
- Adiciones de HCl 1 M no disminuye la señal cromatográfica a pesar que la concentración de la mezcla disminuye
- Las mezclas se calentaron durante 60 min a 40°C, 60°C y 80°C. No existen cambios significativos con la temperatura
- Después de 1 día bajo radiación UV la solución inicial pasa de incolora a amarillenta. El área de pico disminuye a las 24 h
- Adiciones de NaClO 2 M, y H₂O 0,3% y 3% aumentan el área de la señal cromatográfica, y permanece constante con el tiempo. Las otras concentraciones ensayadas disminuyen el área de la señal cromatográfica por efecto de la dilución

Morfina-Furosemida (mg/ml-mg/ml)	Días	
	25 °C	37 °C
3,0 mg/ml-2,0 mg/ml	8	1
1,0 mg/ml-0,6 mg/ml	30	1

CONCLUSIONES

La estabilidad de la mezcla de morfina y furosemida se ve afectada por la concentración de los medicamentos así como por la temperatura de conservación. Las mezclas se pueden preparar con seguridad de manera anticipada siendo conservadas a temperatura ambiente durante 8 a 30 días según la concentración de los componentes. Sin embargo la infusión no debe durar más de 24 h en infusores que se mantienen a una temperatura cercana a la corporal



Oral

Comprometidos Contigo

MEZCLAS BINARIAS DE MIDAZOLAM Y FUROSEMIDA ALMACENADAS EN SISTEMAS DE INFUSIÓN CONTINUA: COMPATIBILIDAD Y ESTABILIDAD
 Sánchez Rojas F., Espinosa Bosch M., Bosch Ojeda C.
 Universidad de Málaga, Departamento de Química Analítica
 Hospital Regional Universitario de Málaga, UGC de Farmacia, Málaga

CONGRESO NACIONAL
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA
HOSPITALARIA
VALENCIA, DEL 10 AL 13 DE NOVIEMBRE DE 2015

P.I. financiado por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía
Expediente PI-0013-2013
No hay conflicto de intereses

sefh

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA



OBJETIVO

Estudiar disoluciones de la mezcla midazolam-furosemida a diferentes concentraciones y temperaturas preparadas en NaCl 0,9% y almacenadas en infusores, en todos los casos protegidas de la luz.

MÉTODO

Mezclas de tres concentraciones (0,3 – 0,6; 0,3 – 0,7 y 0,35 – 0,6 mg/mL de midazolam y furosemida respectivamente) conservadas a 25°C y 37°C en infusores elastoméricos y vidrio protegidas de la luz por triplicado

ESTABILIDAD QUÍMICA: HPLC-UV fase inversa tiempo de registro del cromatograma 3,5 min; t_r (furosemida)=1,5 min y t_r (midazolam)= 2,3 min. Retención de >90% de la concentración inicial y análisis de la curva

ESTABILIDAD FÍSICA: análisis de las características organolépticas

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Estabilidad Química

25°C

300-600 mg/L

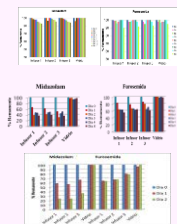
> 90%: durante 17 días en vidrio e infusor

300-700 mg/L

> 90%: 8 días en vidrio, inestable en infusor

350-600 mg/L

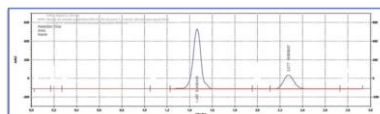
> 90%: 2 días en vidrio, inestable en infusor



MATERIAL

- Midazolam y furosemida ampollas
- NaCl 0,9% solución estéril
- Infusor elastomérico portátil Baxter
- HPLC: Agilent 1220 Infinity LC System
- Columna: Zorbax Eclipse XDB-C18; 4,6 x 250 mm (5 μ m)
- Fase móvil: acetonitrilo-agua 80:20 (v/v)
- Caudal: 1,5 mL/min; λ = 235 nm
- Estufa bacteriológica y de cultivo, Selecta (INCUDIGIT 19L 2001246)

Cromatograma mezcla midazolam-furosemida



37°C

300-600 mg/L

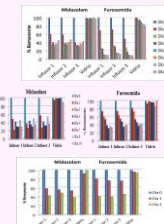
> 90%: 9 días en vidrio, inestable en infusor

300-700 mg/L

> 90%: 7 días en vidrio, inestable en infusor

350-600 mg/L

> 90%: 2 días en vidrio, inestable en infusor



Estabilidad Física Las mezclas se mantienen de aspecto incoloro, sin embargo se observa aparición de precipitado blanquecino coincidiendo con las muestras que presentan disminución en el porcentaje de retención de la concentración inicial de los medicamentos mediante HPLC

Estabilidad de mezclas en infusor

Midazolam-Furosemida (mg/L-mg/L)	Días	
	25 °C	37 °C
300-600	17	<1
300-700	<1	<1
350-600	<1	<1

CONCLUSIONES

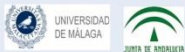
- La estabilidad de las mezclas estudiadas depende de la concentración de las mismas y de las condiciones de almacenamiento.
- Las mezclas de midazolam y furosemida en NaCl 0,9% en infusores elastoméricos sólo pueden usarse con seguridad a baja concentración y conservadas a temperatura próxima a 25°C.



 CONGRESO
NACIONAL
MADRID
18-21 OCTUBRE 2017



ESTABILIDAD DE LA MEZCLA HALOPERIDOL – MORFINA EN SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN



Nº 88

Espinosa Bosch M.^a Sánchez Rojas F.^b Bosch Ojeda C.^b

^a UGC de Farmacia, Hospital Regional Universitario de Málaga

^b Departamento de Química Analítica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga

OBJETIVOS

Con el fin de controlar varios síntomas en pacientes de cuidados paliativos, es posible utilizar mezclas de diferentes fármacos en dispositivos de infusión. Para ello, debe tenerse en cuenta la compatibilidad de las mezclas. El objetivo de esta investigación es estudiar la compatibilidad y estabilidad de varias mezclas de haloperidol y morfina susceptibles de ser usadas en solución para infusión subcutánea. Estas mezclas se han preparado a distintas concentraciones en NaCl 0.9% y se almacenan en infusores a distintas temperaturas y protegidas de la luz.

MATERIAL Y MÉTODO

Se prepararon mezclas de haloperidol y morfina en NaCl 0.9% a tres concentraciones (0.15 mg mL⁻¹ – 0.8 mg mL⁻¹; 0.15 mg mL⁻¹ – 1.6 mg mL⁻¹ y 0.3 mg mL⁻¹ – 3.0 mg mL⁻¹ de haloperidol y morfina respectivamente) y se conservaron a dos temperaturas de almacenamiento, 25°C y 37°C cada una, empleando estufa de cultivo. Cada una de estas seis alternativas se almacenó en tres infusores elastoméricos y se conservaron protegidas de la luz. A partir de cada mezcla se prepararon cinco patrones de distintas concentraciones para su congelación y posterior utilización para establecer la curva de calibrado los días de estudio de estabilidad.

RESULTADOS

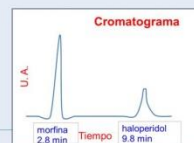
ESTABILIDAD QUÍMICA - HPLC-UV

Columna C₁₈

Fase móvil metanol:KH₂PO₄ 0.05 M (60:40)(v/v) ajustado a pH=3 con H₃PO₄ 85%

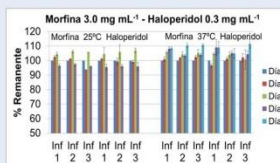
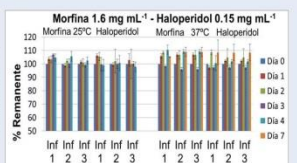
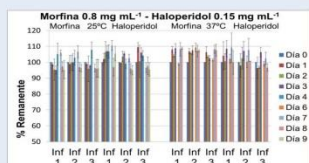
Flujo de fase móvil 1.0 mL min⁻¹

λ=254nm



ESTABILIDAD FÍSICA

Turbidez	Morfina – Haloperidol (mg mL ⁻¹)					
	0.8 – 0.15		1.6 – 0.15		3 – 0.3	
	25 °C	37 °C	25 °C	37 °C	25 °C	37 °C
Días	9	8	4	7	3	6



CONCLUSIONES

La mezcla de haloperidol y morfina en suero fisiológico es estable al menos durante tres días cuando es conservada en infusor elastomérico a temperatura ambiente o temperatura próxima a la corporal en un rango de concentración entre 0.15-0.8 y 0.3-3.0 mg/mL de haloperidol – morfina.



March 2018 Volume 25 Supplement 1

EUROPEAN JOURNAL OF HOSPITAL PHARMACY

THE ONLY OFFICIAL JOURNAL OF THE
EUROPEAN ASSOCIATION OF HOSPITAL PHARMACISTS



ABSTRACT BOOK

23rd EAHP Congress
21st–23rd March 2018
Gothenburg, Sweden

ejhp.bmj.com



BMJ

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



STABILITY OF MIXTURES OF ONDANSETRON AND HALOPERIDOL STORED IN INFUSORS AT DIFFERENT TEMPERATURES



Abstract number: 3PC-002
ATC code: A04 - Antiemetics and antinauseants

23rd Congress of **eahp**
HOSPITAL PHARMACISTS - SHOW US WHAT YOU CAN DO!
21st-23rd March 2018 | Gothenburg, Sweden

Espinosa-Bosch M.^a, Sánchez-Rojas F.^b, Bosch-Ojeda C.^b, Muñoz-Castillo I.M.^a

^a Hospital Regional Universitario de Málaga, Unidad de Gestión de Farmacia Hospitalaria, Málaga, Spain

^b Department of Analytical Chemistry, Faculty of Sciences, University of Málaga, Málaga, Spain

BACKGROUND

Mixing different drugs for use in continuous infusion systems is a common practice in palliative care, but the analytical study of compatibility and stability is not always available.

PURPOSE

To evaluate the compatibility and stability of two admixtures of ondansetron and haloperidol at two different temperatures (25°C and 37°C). The concentrations of the admixtures are: 0.15 mg/mL–0.25 mg/mL and 0.3 mg/mL–0.4 mg/mL of haloperidol and ondansetron respectively in NaCl 0.9% stored in elastomeric infusors protected from light.

MATERIAL AND METHODS

HPLC-UV

- ✓ Shimadzu LC-6A pump equipped with Rheodyne 7125 injection valve 20 µL, a Shimadzu SPD-6A spectrophotometric detector
- ✓ Column: LiChrospher® 100 C18 (5 µm) LiChroCART® 250-4 column
- ✓ Mobile phase: methanol:KH₂PO₄ 0.05 M, adjusted to pH 3 with H₃PO₃ (60:40, v/v)
- ✓ Flow rate: 1.0 mL/min
- ✓ λ=254 nm
- ✓ Retention time (Ondansetron): 3.6 min ; Retention time (Haloperidol): 6.6 min

REGRESSION EQUATIONS FOR ADMIXTURES

Admixtures	T °C	Drug	Regression equation
0.150 – 0.250 (mg/mL) <i>Standard solution^a</i> Haloperidol (3, 6, 7.5, 9) mg/L Ondansetron (5, 10, 12.5, 15) mg/L	25°C	Haloperidol	Slope: 15717.4 ± 871.1 ^a Intercept: -13829.8 ± 5291.5 ^a R ² = 0.991
		Ondansetron	Slope: 23688.2 ± 2983.7 ^a Intercept: -84090.8 ± 33566.6 ^a R ² = 0.970
	37°C	Haloperidol	Slope: 15726.0 ± 1295.5 ^a Intercept: -15264.1 ± 8744.9 ^a R ² = 0.987
		Ondansetron	Slope: 21284.1 ± 1766.1 ^a Intercept: -59512.8 ± 19868.1 ^a R ² = 0.986
0.300 – 0.400 (mg/mL) <i>Standard solution^a</i> Haloperidol (3, 6, 9, 12, 15) mg/L Ondansetron (4, 8, 12, 16, 20) mg/L	25°C	Haloperidol	Slope: 14018.6 ± 803.9 ^a Intercept: -15524.5 ± 7999.5 ^a R ² = 0.990
		Ondansetron	Slope: 20243.6 ± 1648.3 ^a Intercept: -66565.0 ± 21867.6 ^a R ² = 0.980
	37°C	Haloperidol	Slope: 13778.8 ± 494.0 ^a Intercept: -9229.8 ± 4915.2 ^a R ² = 0.996
		Ondansetron	Slope: 19288.6 ± 960.8 ^a Intercept: -45093.9 ± 12746.5 ^a R ² = 0.993

^a Standard error for regression equation obtained by Statgraphics program

^b Prepared by adequate dilution from the sample. The standard were divided into different aliquots parts, stored in Eppendorf tubes and frozen until each day of analysis

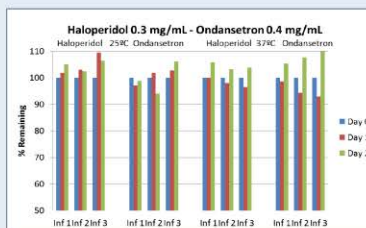
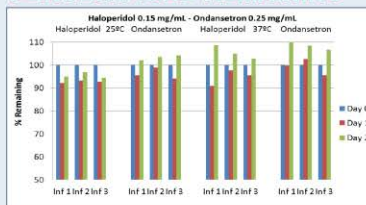
PHYSICAL STABILITY

All solutions were initially clear and colourless but visible particles appear, in all cases, into the infusors after two days since their preparation.

CHEMICAL STABILITY

Admixtures diluted in NaCl 0.9% are as follow: Haloperidol-ondansetron (0.15 mg/mL – 0.25 mg/mL) is stable (retained >90% of their initial concentration) two days at 25°C and 37°C; (0.3 mg/mL – 0.4 mg/mL) is stable two days at 25°C and 37°C.

PERCENTAGES REMAINING



CONCLUSIONS

The mixture of haloperidol and ondansetron stored in infusor devices is not stable because visible particles appear in less than 48 hours. Physical pressure by the elastomeric infusor may have a role in the instability, since precipitate is not appreciated when stored in flask.





COMPATIBILITY AND STABILITY OF ONDANSETRON AND MIDAZO MIXTURES USED IN PALLIATIVE CARE



Abstract number: 5PSQ-113

M. Espinosa-Bosch^a, F. Sánchez-Rojas^b, C. Bosch-Ojeda^b

^a Hospital Regional Universitario de Málaga, Unidad de Gestión de Farmacia Hospitalaria, Málaga, \mathcal{E}

^b Department of Analytical Chemistry, Faculty of Sciences, University of Málaga, Málaga, Spain

BACKGROUND AND IMPORTANCE

There are different factors that can influence the compatibility and stability of the mixture: drug type, concentration, solvent, container, temperature and light. There are some mixtures of drugs with proven stability, but there is lack of evidence about the stability and compatibility of the combination of ondansetron and midazolam. The objective of this investigation is to study the compatibility and stability of a binary mixture of these drugs in solution for subcutaneous infusion in palliative care

AIM AND OBJECTIVES

To evaluate the compatibility and stability of two admixtures of ondansetron and midazolam at two different temperatures (25°C and 37°C). The concentrations of the admixtures are: 0.1 g/L - 0.1 g/L; 0.5 g/L - 1.0 g/L in NaCl 0.9% stored in elastomeric infusers protected from light.

MATERIAL AND METHODS

Concentration of each drug was periodically determined by using a HPLC-UV and UV-Vis spectrophotometry methods into analytical chemistry laboratory between February and June of 2019. Standard solutions were prepared by adequate dilution from the sample. The standard were divided into different aliquots parts, stored in Eppendorf tubes and frozen until each day of analysis

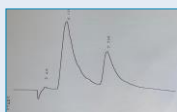
HPLC-UV

- Shimadzu LC-6A pump equipped with Rheodine 7125 injection valve 20 μ L, a Shimadzu SPD-6A spectrophotometric detector
- Column: LiChrospher C_{18} 100 C18 (5 μ m) LiChroCART C_{18} 250-4 column
- Mobile phase: methanol:KH₂PO₄ 0.05 M, adjusted to pH 3 with H₃PO₄ (60:40, v/v)
- Flow rate: 1.0 mL/min
- $\lambda=254$ nm
- Retention time (Ondansetron): 4.1 min ; Retention time (Midazolam): 7.8 min

UV-spectrophotometry

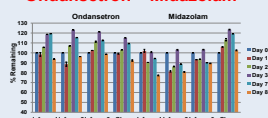
- $\lambda=250$ nm; $\lambda=310$ nm
- A(250 nm) = 0.0534[ondansetron] + 0.0444[midazolam] + 0.2590
- A(310 nm) = 0.0490[ondansetron] + 0.0017[midazolam] + 0.2096

RESULTS

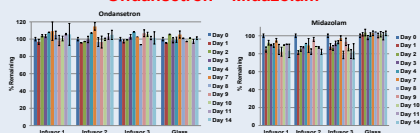


HPLC-UV and UV-Vis spectrophotometric methods gave the same results respect to stability of the mixtures diluted in NaCl 0.9%: ondansetron-midazolam (0.1 mg/mL-0.1 mg/mL and 0.5 mg/mL-1.0 mg/mL) are stable (retained >90% of their initial concentrations) only one day at 25°C and 37°C respectively as can be see in the subsequent graphics

HPLC-UV 0.1 mg/mL – 0.1 mg/mL 25°C Ondansetron – Midazolam



0.5 mg/mL – 1.0 mg/mL 37°C Ondansetron – Midazolam



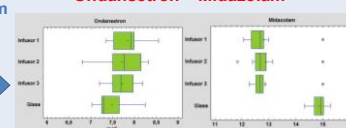
Standard solutions
Ondansetron – Midazolam
mg/L – mg/L
5.0 – 5.0
10.0 – 10.0
15.0 – 15.0
20.0 – 20.0
25.0 – 25.0

UV-SPECTROPHOTOMETRY 0.1 mg/mL – 0.1 mg/mL 25°C Ondansetron – Midazolam



Standard solutions
Ondansetron - Midazolam
mg/L – mg/L
2.5 – 5.0
5.0 – 10.0
7.5 – 15.0
10.0 – 20.0
12.5 – 25.0

0.5 mg/mL – 1.0 mg/mL 37°C Ondansetron – Midazolam



CONCLUSION AND RELEVANCE

It is recommended to use for a maximum of one day, at the concentrations evaluated, over time it tends to precipitate. Infuser conditioning decreases stability with respect to other conditioning materials, so other stability studies may not be extrapolated if stored under different conditions.

