

Cómo citar este artículo:

- Vázquez-Blanco S, González-Freire L, Dávila-Pousa MC, Crespo-Diz C.
- Determinación del pH como criterio de calidad en la elaboración de
- fórmulas magistrales orales líquidas. Farm Hosp. 2018;42(6):221-227.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Determinación del pH como criterio de calidad en la elaboración de fórmulas magistrales orales líquidas

pH determination as a quality standard for the elaboration of oral liquid compounding formula

Silvia Vázquez-Blanco, Lara González-Freire, María Carmen Dávila-Pousa, Carlos Crespo-Diz

Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra. España.

Autor para correspondencia

Silvia Vázquez-Blanco
Servicio de Farmacia
Complejo Hospitalario Universitario
de Pontevedra.
Avenida Mourente s/n
36071 Pontevedra, España.

Correo electrónico:
silviavazquezblanco@gmail.com

Recibido el 5 de noviembre de 2017;
aceptado el 30 de junio de 2018.

DOI: 10.7399/fh.10932

Resumen

Objetivo: El pH es un factor crítico para todos aquellos medicamentos que se encuentran en formas líquidas acuosas, ya que puede ejercer un efecto sobre la solubilidad del principio activo condicionando la estabilidad de los medicamentos, la tolerancia biológica de la forma farmacéutica y la actividad del principio activo. El objetivo de este trabajo es establecer el rango óptimo de pH de las fórmulas orales líquidas más frecuentemente elaboradas en el Servicio de Farmacia para estandarizar e incorporar dicho valor en los protocolos normalizados de trabajo como criterio de control de calidad.

Método: El estudio se desarrolló en tres fases. En una primera fase se realizó un estudio retrospectivo de los registros de elaboración de las fórmulas orales líquidas elaboradas, al menos 5 veces, desde enero de 2015 a diciembre de 2016 en nuestro Servicio de Farmacia, y se calculó el valor medio y la desviación estándar de los valores de pH registrados para cada fórmula. En una segunda fase se realizó una búsqueda bibliográfica para conocer el pH de máxima estabilidad del principio activo y comprobar si esta característica se registra como requisito de control de calidad en los procedimientos descritos en los formularios de referencia. En una tercera fase se comprobó si los pH determinados se correspondían con el de máxima estabilidad descrito en la literatura y se establecieron rangos de aceptación.

Resultados: Se revisaron un total de 31 fórmulas (14 soluciones/17 suspensiones). Se conoció el valor del pH de máxima estabilidad de 19 (61,3%) de los principios activos y/o fórmulas orales líquidas evaluadas, de las cuales 15 (78,9%) se encontraban dentro del mismo y las 4 restantes (21,1%) presentaron una desviación estándar de $\pm 0,5$ con respecto al valor de pH referenciado en la bibliografía. El rango de pH para un mismo procedimiento normalizado de trabajo oscilaba entre 0,32 y 1,51. Se estableció como control de calidad un rango de aceptación de pH de $\pm 0,75$.

Abstract

Objective: pH is a critical factor for all those medications prepared as aqueous liquid forms, because it has an impact on the solubility of the molecule, determining the stability of medications, the biological tolerability of the formulation, and the activity of the molecule. The objective of this study is to determine the optimum pH range for the oral liquid formulations more frequently prepared at the Pharmacy Unit, in order to standardize and incorporate said value into the standard protocols of action as a quality control criterion.

Method: The study was conducted in three stages. The first stage consisted in a retrospective study of the records of preparation of those oral liquid formulations prepared at least 5 times since January, 2015 to December, 2016, in our Pharmacy Unit; the main value and standard deviation of the pH values recorded for each formulation were calculated. In a second stage, there was a bibliographic search in order to understand the pH for the maximum stability of the molecule, and to confirm if this characteristic was recorded as a requirement for quality control in the procedures described in the formulation guidelines. In the third stage, it was confirmed if the pH values determined coincided with the maximum stability pH described in literature, and acceptance ranges were established.

Results: In total, 31 formulations were reviewed (14 solutions / 17 suspensions). The maximum stability pH value was known for 19 (61.3%) of the molecules and/or oral liquid formulations evaluated; 15 (78.9%) of these were within this range, and the remaining 4 (21.1%) presented a standard deviation of ± 0.5 regarding the pH value referenced in the bibliography. The pH range for the same standard work procedure ranged between 0.32 and 1.51. An acceptance pH range of ± 0.75 was determined as quality control.

PALABRAS CLAVE

Control de calidad; Estabilidad; Formulación magistral; Formularios; Indicador de calidad; pH.

KEYWORDS

Drug compounding; Drug stability; pH; Quality control; Quality indicator; Pharmaceutical formulary.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Conclusiones: Se ha establecido un rango óptimo de pH para las 31 fórmulas orales líquidas de mayor prescripción en nuestro hospital. Esta característica debería formar parte de la validación galénica de estas preparaciones, así como de su control de calidad rutinario, para asegurar la calidad y eficacia de las mismas.

Introducción

El pH de una solución acuosa es un factor crítico que se ha de tener en cuenta para todos aquellos medicamentos que se encuentran en formas líquidas acuosas. El efecto que el pH puede ejercer sobre la solubilidad condiciona de manera decisiva la estabilidad de los medicamentos a administrar. Además, puede verse comprometida la tolerancia biológica de la forma farmacéutica y la actividad del principio activo (PA).

La solubilidad de los fármacos ácidos y básicos es pH dependiente y está en función de su constante de ionización, lo cual origina un equilibrio entre la especie ionizada y la no ionizada, produciendo la disolución del ácido y/o de la base. Las reacciones acuosas son generalmente catalizadas por el pH. Se han hecho estudios que miden las velocidades de degradación a distintos pH, manteniendo constante la temperatura, fuerza iónica y concentración del solvente. En estos estudios se concluye que, si el pH no se encuentra dentro de un rango de máxima estabilidad, predomina la forma no ionizada del fármaco, dando lugar a la formación de precipitados insolubles².

Cada PA tiene un rango de pH en el que presenta su máxima estabilidad y fuera de ese rango puede perder actividad, debido a transformaciones físicas y químicas. La combinación con diluyentes, excipientes y otros medicamentos que posean un pH diferente puede desencadenar efectos no deseados y comprometer la estabilidad de la formulación. Se ha comprobado que, por ejemplo, el ácido fólico y la furosemida precipitan a pH inferior a 8 y a 7, respectivamente; el omeprazol se degrada a valores de pH inferiores a 7,8; el propranolol se descompone si está expuesto a valores de pH alcalinos y el captopril sufre degradación oxidativa en medios que presenten valores de pH superiores a 4³.

Por tanto, la determinación del pH es importante en la elaboración de formulaciones orales líquidas (FOL), ya que afecta a la solubilidad, actividad, absorción, tolerancia biológica y estabilidad del PA^{4,5}.

Sin embargo, la mayor parte de los formularios de reconocido prestigio sobre FOL para pacientes pediátricos: "Formulación Pediátrica Manuela Atienza", "Standardised formulations for New Zealand", "Nation-wide Children's Hospital", "Hospital for Sick Children" and "University of Michigan College of Pharmacy", no recogen valores de pH de máxima estabilidad de las preparaciones descritas en ellos. Por otro lado, el Formulario Nacional Español (FNE) incluye en su procedimiento PN/L/CP7001/00 la determinación de pH como control de calidad de soluciones, suspensiones y jarabes, pero exclusivamente para las formulaciones elaboradas en lotes^{6,11}.

Ante la falta de datos de compatibilidad entre los componentes de las FOL, planteamos que conocer los pH de máxima estabilidad de los medicamentos a administrar es un factor predictivo que puede evitar serios problemas de estabilidad y cuya determinación asegura la calidad y eficacia de las preparaciones elaboradas.

El objetivo de este trabajo es establecer el rango óptimo de pH de las FOL más frecuentemente elaboradas en el Servicio de Farmacia para estandarizar e incorporar dicho valor en los protocolos normalizados de trabajo (PNT) como criterio de control de calidad.

Métodos

1. Se realizó un estudio retrospectivo de los registros de elaboración de todas las FOL preparadas en el Servicio de Farmacia desde enero de 2015 a diciembre de 2016. Se seleccionaron aquellas FOL que se habían elaborado con una frecuencia igual o superior a 5 y se recogieron los valores de pH evaluados. Se calculó el valor medio y la desviación estándar para cada preparación, así como el rango, obtenido a través de la diferencia entre el valor máximo y el mínimo registrado. Estas determinaciones de pH se realizaron con un medidor sensiON™ pH31®.
2. Para conocer el pH de máxima estabilidad del PA, se revisaron como fuentes bibliográficas: la ficha técnica de la materia prima de nuestro

Conclusions: An optimal pH range has been determined for the 31 oral liquid formulations more widely prescribed in our hospital. This characteristic should be part of the galenic validation for these preparations, as well as of its routine quality control, in order to ensure their quality and efficacy.

principal proveedor (www.acofarma.com/es/formulación-magistral/fichas-tecnicas) y los libros *Trissel's "Stability of Compounded Formulations"*, 2.ª edición, y *Handbook of Extemporaneous Preparation* (2010), así como las fichas técnicas de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) de medicamentos comerciales para administración en solución por vía intravenosa y el *United States Pharmacopeia 32th edition and National Formulary 27th edition (USP 32- NF 27)*^{12,16}.

También se consultaron los formularios de referencia más relevantes en formulación pediátrica anteriormente citados^{6,10}.

3. Finalmente, los valores de pH registrados se contrastaron con los valores de máxima estabilidad contemplados en la bibliografía y se estableció rango de aceptación para cada una de las FOL evaluadas.

Resultados

Se revisaron un total de 31 FOL según los criterios de la primera fase del estudio, de las cuales 14 eran soluciones y 17 eran suspensiones (Tabla 1). Para todas las FOL que se elaboraron durante el periodo de estudio y que cumplían los criterios de inclusión, se recogieron los datos de valor medio de pH, desviación estándar y rangos de pH para un mismo PNT (Tabla 2). Este último valor oscilaba entre 0,32 y 1,51.

Tras consultar las diferentes fuentes bibliográficas para conocer el pH de máxima estabilidad del PA, sólo se conocía el valor de 19 (61,3%) de los PA y/o FOL evaluadas.

En cuanto a los formularios de referencia consultados, se establecía un valor de pH como control de calidad para 3 (9,7%) de las FOL seleccionadas en "Formulación Pediátrica Manuela Atienza"; 10 (32,3%) en el "Standardised formulations for New Zealand", 1 (3,2%) en el "Nation-wide Children's Hospital", 1 (3,2%) en el "University of Michigan College of Pharmacy" y ninguna en el "Hospital for Sick Children".

Los datos de pH de máxima estabilidad de PA y de FOL referenciados en la bibliografía seleccionada se recogen en la tabla 3.

De las 19 FOL y/o PA para las que se conoció el rango de pH de máxima estabilidad, 15 (78,9%) se encontraban dentro del mismo y las 4 (21,1%) restantes presentaron una desviación estándar de $\pm 0,5$.

Basándonos en los datos recogidos en la bibliografía consultada y en la variabilidad de las determinaciones evaluadas, se estableció incluir el pH como control de calidad habitual en los PNT con un rango de aceptación de $\pm 0,75$.

Discusión

El pH es uno de los factores que más influyen en la estabilidad de una forma farmacéutica en solución acuosa. Conocer el pH de máxima estabilidad de un PA de las FOL es primordial para garantizar la calidad de la formulación elaborada y éste debe mantenerse estable durante todo el periodo de validez y conservación establecidas¹.

En la mayor parte de los formularios revisados no se incluye el pH como control a realizar, ni un rango de aceptación, sólo en el USP 32-NF 27 se describe un rango de pH para cada monografía. En el FNE se describe la determinación de pH (PN/L/CP/001/00) como procedimiento de control de producto y se exige para todas las soluciones, suspensiones, jarabes y geles elaborados en lotes^{11,16}.

Es de destacar la escasa bibliografía que aporta datos sobre los valores de pH de máxima estabilidad para un PA y/o FOL.

Puesto que hay muchos medicamentos como furosemida, propranolol, omeprazol y captopril que tienen un pH de máxima estabilidad conocido y muy delimitado, fuera del cual la formulación no es estable, consideramos que es un valor que debe ser conocido y evaluado, aunque sea una fórmula individualizada y no se elabore en lotes⁵. El PNT establecido debería incluir este criterio.

Tabla 1. Forma farmacéutica y composición de las formulaciones orales líquidas elaboradas en el Servicio de Farmacia

FORMULACIÓN	FORMA FARMACÉUTICA	COMPOSICIÓN
Acetazolamida 25 mg/ml	Suspensión	Acetazolamida 250 mg comp 10 comp Ácido cítrico monohidratado 800 mg Glicerina cs Agua estéril 30 ml Jarabe simple Acofarma csp 100 ml
Ácido fólico 2,5 mg/ml	Solución	Ácido fólico 250 mg Nipagín sódico 100 mg Hidróxido sódico 1N cs Agua estéril csp 100 ml
Amlodipino 1 mg/ml	Suspensión	Amlodipino 10 mg comp 10 comp Agua estéril 5 ml Metilcelulosa 1% gel oral 50 ml Jarabe simple Acofarma csp 100 ml
Captopril 1 mg/ml	Solución	Captopril 100 mg EDTA sal disódica 30 mg Vitamina C 500 mg Agua estéril csp 100 ml
Cefuroxima 50 mg/ml	Suspensión	Cefuroxima 500 mg comp 10 comp Glicerina cs Saborizante de fresa 0,1 ml Jarabe simple Acofarma csp 100 ml
Clobazam 2,5 mg/ml	Suspensión	Clobazam 10 mg comp 25 comp Glicerina 5 g Sacarina sódica 400 mg Sorbitol líquido 70% 30 ml Carboximetilcelulosa 1% gel oral csp 100 ml
Clonidina 0,1 mg/ml	Suspensión	Clonidina 0,15 mg comp 40 comp Agua estéril 10 ml Jarabe simple Acofarma csp 60 ml
Desmopresina 1,33 µg/ml	Solución	Desmopresina amp 4 µg/ml 50 ml Glucosa 5% csp 150 ml
Dipiridamol 10 mg/ml	Suspensión	Dipiridamol 100 mg grageas 10 grageas Glicerina cs Ácido cítrico monohidrato 300 mg Agua estéril 5 ml Jarabe simple Acofarma csp 100 ml
Espironolactona 5 mg/ml	Suspensión	Espironolactona 100 mg comp 5 comp Agua estéril 5 ml Jarabe simple Acofarma csp 100 ml
Etambutol 100 mg/ml	Solución	Etambutol hidrocloreuro 5.000 mg Ácido cítrico monohidrato cristal 300 mg Agua estéril 30 ml Jarabe simple Acofarma csp 100 ml
Etosuximida 50 mg/ml	Solución	Etosuximida 250 mg cáps 20 cáps Citrato sódico dihidrato 250 mg Sacarina sódica 150 mg Glicerina 12,5 mg Agua estéril 20 ml Jarabe simple Acofarma csp 100 ml
Fenobarbital 10 mg/ml	Suspensión	Fenobarbital 0,1 mg comp 10 comp Glicerina cs Hidróxido sódico 1N cs Jarabe simple Acofarma 50 ml Agua estéril csp 100 ml
Flecainida 10 mg/ml	Solución	Flecainida acetato 1.000 mg Agua estéril 50 ml Jarabe simple Acofarma csp 100 ml

Tabla 1 (cont.). Forma farmacéutica y composición de las formulaciones orales líquidas elaboradas en el Servicio de Farmacia

FORMULACIÓN	FORMA FARMACÉUTICA	COMPOSICIÓN
Fludrocortisona 20 µg/ml	Suspensión	Fludrocortisona 0,1 mg comp 20 comp Ácido cítrico monohidratado 600 mg Etanol 99% 0,5 ml Jarabe simple Acofarma 10 ml Esencia de limón 0,1 ml Metilcelulosa 1% gel oral csp 100 ml
Furosemida 4 mg/ml	Solución	Furosemida 250 mg/25 ml amp 40 ml Sacarina sódica 100 mg Agua conservante csp 100 ml
Gabapentina 50 mg/ml	Solución	Gabapentina 5.000 mg Sacarina sódica 100 mg Carboximetilcelulosa 1% gel oral 50 ml Saborizante de fresa 0,1 ml Jarabe simple Acofarma cps 100 ml
Griseofulvina 50 mg/ml	Suspensión	Griseofulvina 5.000 mg Glicerina 5.000 mg Sacarina sódica 200 mg Agua estéril 60 ml Esencia de melocotón 0,1 ml Hidróxido sódico 1N 0,05 ml Metilcelulosa 1% gel oral csp 100 ml
Hidrocortisona 2,5 mg/ml	Suspensión	Hidrocortisona 250 mg Glicerina 1 ml Ácido cítrico monohidrato 600 mg Jarabe simple 10 ml Agua estéril 10 ml Metilcelulosa 1% gel oral cps 100 ml
Isoniazida 50 mg/ml	Solución	Isoniazida 5.000 mg Agua conservante 50 ml Sorbitol líquido 70% 50 ml
Ketamina 10 mg/ml	Solución	Ketamina 50 mg/ml vial 20 ml Jarabe simple Acofarma 40 ml Esencia de limón 0,1 ml Agua estéril csp 100 ml
Lamotrigina 10 mg/ml	Suspensión	Lamotrigina 100 mg comp 10 comp Agua estéril 5 ml Saborizante de fresa 0,1 ml Jarabe simple Acofarma csp 100 ml
Levodopa-carbidopa 5-1,25 mg/ml	Suspensión	Levodopa/carbidopa 25/100 mg comp 5 comp Ácido cítrico monohidrato 200 mg Agua estéril 25 ml Carboximetilcelulosa 1% gel oral 25 ml Jarabe simple Acofarma csp 100 ml
Levotiroxina 25 µg/ml	Suspensión	Levotiroxina 100 µg comp 24 comp Levotiroxina 50 µg comp 2 comp Agua estéril 20 ml Jarabe simple Acofarma csp 100 ml
Midazolam 1 mg/ml	Solución	Midazolam 15 mg/3 ml amp 12 ml Ácido cítrico 400 mg Jarabe simple Acofarma csp 60 ml
Omeprazol 2 mg/ml	Solución	Omeprazol sódico 200 mg Agua estéril csp 100 ml
Propranolol 1 mg/ml	Solución	Propranolol clorhidrato 100 mg Ácido cítrico monohidrato 1.000 mg Jarabe simple 40 ml Agua estéril 60 ml
Ranitidina 10 mg/ml	Solución	Ranitidina clorhidrato 110 mg Agua conservante 50 ml Jarabe simple Acofarma csp 100 ml

Tabla 1 (cont.). Forma farmacéutica y composición de las formulaciones orales líquidas elaboradas en el Servicio de Farmacia

FORMULACIÓN	FORMA FARMACÉUTICA	COMPOSICIÓN
Topiramato 10 mg/ml	Suspensión	Topiramato 1.000 mg
		Agua estéril 10 ml
		Carboximetilcelulosa 1% gel oral 40 ml
		Jarabe simple Acofarma csp 100 ml
Ursodesoxicólico 30 mg/ml	Suspensión	Ácido ursodeoxicólico 300 mg cáps 10 cáps
		Glicerina cs
		Jarabe simple Acofarma csp 100 ml
Zonisamida 10 mg/ml	Suspensión	Zonisamida 100 mg cáps 10 cáps
		Agua estéril 10 ml
		Saborizante de fresa 0,1 ml
		Jarabe simple Acofarma csp 100 ml

amp: ampollas; cáps: cápsulas; comp: comprimidos; cs: cantidad suficiente; csp: cantidad suficiente para.

Tabla 2. Media de pH, desviación estándar y rango de cada preparación

Fórmula	N.º muestras	Media de pH	Desviación estándar	Rango
Acetazolamida 25 mg/ml	5	5,54	0,46	0,95 (5,05-6,00)
Ácido fólico 2,5 mg/ml	20	8,62	0,18	0,71 (8,29-9,00)
Amlodipino 1 mg/ml	13	5,69	0,15	0,60 (5,42-6,03)
Captopril 1 mg/ml	11	3,08	0,93	0,32 (2,85-3,21)
Cefuroxima 50 mg/ml	5	5,51	0,15	0,35 (5,39-5,74)
Clobazam 2,5 mg/ml	20	6,79	0,19	0,73 (6,38-7,11)
Clonidina 0,1 mg/ml	12	5,60	0,15	0,53 (5,37-5,90)
Desmopresina 1,33 µg/ml	20	4,37	0,14	0,44 (4,13-4,57)
Dipiridamol 10 mg/ml	6	4,71	0,27	0,74 (4,18-4,92)
Espironolactona 5 mg/ml	20	5,15	0,17	0,66 (4,86-5,52)
Etambutol 100 mg/ml	5	2,71	0,15	0,36 (2,62-2,98)
Etosuximida 50 mg/ml	8	5,91	0,17	0,49 (5,70-6,19)
Fenobarbital 10 mg/ml	15	8,59	0,25	0,85 (8,15-9,00)
Flecainida 10 mg/ml	20	5,62	0,22	0,86 (5,30-6,16)
Fludrocortisona 20 mg/ml	20	3,17	0,23	0,84 (2,83-3,67)
Furosemida 4 mg/ml	18	9,21	0,32	0,92 (8,64-9,56)
Gabapentina 50 mg/ml	11	6,09	0,21	0,67 (5,85-6,52)
Griseofulvina 50 mg/ml	20	6,13	0,51	1,51 (5,51-7,02)
Hidrocortisona 2,5 mg/ml	20	3,07	0,11	0,53 (2,89-3,42)
Isoniazida 50 mg/ml	20	6,48	0,23	0,88 (6,09-6,97)
Ketamina 10 mg/ml	20	5,45	0,12	0,60 (5,14-5,74)
Lamotrigina 10 mg/ml	16	5,77	0,22	0,79 (5,49-6,28)
Levodopa-carbidopa 5-1,25 mg/ml	18	4,83	0,24	1,08 (4,02-5,10)
Levotiroxina 25 µg/ml	20	5,68	0,21	0,92 (5,06-5,98)
Midazolam 1 mg/ml	16	4,21	0,14	0,50 (4,00-4,50)
Omeprazol 2 mg/ml	20	10,88	0,29	1,15 (10,11-11,26)
Propranolol 1 mg/ml	20	3,48	0,21	0,79 (2,98-3,77)
Ranitidina 10 mg/ml	14	5,54	0,11	0,40 (5,28-5,68)
Topiramato 10 mg/ml	15	5,75	0,21	0,65 (5,49-6,14)
Ursodeoxicólico 30 mg/ml	20	5,69	0,15	0,51 (5,49-6,00)
Zonisamida 10 mg/ml	11	5,87	0,35	1,15 (5,35-6,50)

Tabla 3. Valores de pH de máxima estabilidad del principio activo y valores de pH de formulaciones orales líquidas descritos en la bibliografía consultada

Formulación	pH máxima estabilidad PA	pH FOL
Acetazolamida 25 mg/ml	4-5 ¹²	4-5 ^{7,16}
Ácido fólico 2,5 mg/ml	8-9 ¹²	8-8,5 ^{10,7}
Amlodipino 1 mg/ml	NC	NC
Captopril 1 mg/ml	<3,5 ¹²	3,8-4,3 ¹⁶
Cefuroxima 50 mg/ml	5-7,5 ¹³	3,5-7 ^{7,16}
Clobazam 2,5 mg/ml	NC	NC
Clonidina 0,1 mg/ml	4-5,5 ¹²	NC
Desmopresina 1,33 µg/ml	NC	NC
Dipiridamol 10 mg/ml	<3,3 ¹³	3,4-4,8 ^{7,16}
Espironolactona 5 mg/ml	NC	NC
Etambutol 100 mg/ml	NC	NC
Etosuximida 50 mg/ml	NC	3,8-4,3 ¹⁶
Fenobarbital 10 mg/ml	NC	>8,5 ⁸
Flecainida 10 mg/ml	NC	NC
Fludrocortisona 20 µg/m	NC	NC
Furosemida 4 mg/ml	9 ¹²	8-9 ⁷ 7-10 ¹⁶
Gabapentina 50 mg/ml	NC	6,5-8 ¹⁶
Griseofulvina 50 mg/ml	5,5-7,5 ¹²	5,5-7,5 ¹⁶
Hidrocortisona 2,5 mg/ml	3,4-4,5 ¹²	3,5 ⁷
Isoniazida 50 mg/ml	6-7 ¹²	6-7 ⁷
Ketamina 10 mg/ml	3,5-5,5 ¹²	3,5-4,1 ¹⁶
Lamotrigina 10 mg/ml	NC	NC
Levodopa-carbidopa 5-1,25 mg/ml	4,5-7 ¹³	NC
Levotiroxina 25 µg/ml	NC	NC
Midazolam 1 mg/ml	NC	<4,2 [2,9-3,7] ^{7,15,16}
Omeprazol 2 mg/ml	NC	9-10 ⁹
Propranolol 1 mg/ml	3 ¹²	2,8-3,5 ^{8,7}
Ranitidina 10 mg/ml	4,5-6 ¹³	6,7-7,5 ^{7,16}
Topiramato 10 mg/ml	NC	NC
Ursodesoxicólico 30 mg/ml	NC	NC
Zonisamida 10 mg/ml	NC	NC

FOL: fórmulas orales líquidas; NC: no conocido; PA: principio activo.

Para aquellas FOL para las cuales no se conoce un rango de pH de máxima estabilidad o el PA es insoluble, la determinación del pH sigue siendo un indicador de calidad, puesto que debe mantenerse estable y reproducible para un mismo PNT, como se ha demostrado en el estudio.

Aunque el Servicio de Farmacia evaluaba y registraba el pH de forma rutinaria para todas las FOL individualizadas, no estaba establecido un rango de aceptación para cada PNT. Este trabajo nos ha servido para protocolizar este criterio e incluir su evaluación como control de calidad.

Conocer el pH de máxima estabilidad en la elaboración de una FOL y establecer un rango de aceptación como control de calidad son requisitos indispensables para una correcta validación galénica y garantizar la eficacia del tratamiento.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

La mayor parte de los formularios de referencia pediátricos no incluyen la determinación del pH como control de calidad en la elaboración de fórmulas orales líquidas.

La búsqueda bibliográfica realizada en este estudio pone en evidencia la influencia que tiene el pH en la estabilidad de estas formulaciones y la importancia de conocer el rango de pH de máxima estabilidad del PA. El poder establecer dicho valor como control de calidad nos permitirá garantizar la reproducibilidad de un mismo procedimiento normalizado de trabajo y una correcta validación galénica de la fórmula elaborada.

Bibliografía

1. Loyd V, Allen Jr, Edmon OK. pH and Solubility, Stability and Absorption Part II. Science and Technology. 2011;1(8) [consultado 25/1/2017]. Disponible en: https://compoundingtoday.com/Newsletter/Science_and_Tech_1112.cfm
2. Veiga Ochoa MD, Gil Alegre ME, Torrado Durán J. Preformulación. En: Vila Jato JL, editor. Tecnología Farmacéutica Volumen I: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Madrid: Síntesis; 2001; p. 27-73.
3. Allen LV. Preservatives, Antioxidants and pH. *Secundum Artem*. 2014;18(1):1-8 [consultado 25/1/2017]. Disponible en: <https://www.perrigo.com/business/pdfs/Sec%20Artem%2018.1.pdf>
4. García Palomo M, Cañete Ramírez C. Vehículos en formulaciones orales líquidas para pacientes pediátricos preparaciones estériles. *Boletín de Farmacotecnia*. 2014;4(3):1-7 [consultado 25/1/2017]. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN32014final.pdf>
5. Dávila MC. Estabilidad, caducidad y conservación de Fórmulas Magistrales. En: Piñeiro Corrales G, coordinadora. Aspectos prácticos de la farmacotecnia en un servicio de farmacia. Madrid: Astellas Pharma; 2011; p. 133-48.
6. Atienza Fernández M, Martínez Atienza J. Formulación en Farmacia Pediátrica [página web en internet]. Madrid: Manuela Atienza; 2011 [2/5/2011, consultado 25/1/2017]. Disponible en: <http://formulacionpediatrica.es/procedimientos-pnt/>
7. Pharmaceutical Society of New Zealand incorporated. Standardised formulations for New Zealand [Base de datos en internet]. New Zealand: Chris Jay; 2010 [consultado 30/1/2017]. Disponible en: https://www.psnz.org.nz/Category?Action=View&Category_id=284
8. Nationwide Children's Hospital. Compounding Formulas [base de datos en internet]. Ohio: Nationwide Children's Hospital [consultado 30/1/2017]. Disponible en: <http://www.nationwidechildrens.org/outpatient-pharmacy-compounding-formulas>
9. Walsh K, Hook R. Sickkids [Base de datos en Internet]. Toronto: The Hospital for Sick Children; 1999 [2014; consultado 30/01/2017]. Disponible en: <http://www.sickkids.ca/pharmacy/compounding-service/index.html>
10. Arenz B. State-Wide initiative to standardize the compounding of oral liquids in Pediatrics. Michigan College [base de datos en internet]. Michigan; 2014 [2017; consultado 2/2/2017]. Disponible en: <http://www.mipedscompounds.org/about-initiative>
11. Sintas Ponte E, Vardulaki Operman A, Tarno Fernández ML, Núñez Velázquez A. Formulario Nacional Español. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, Secretaría General Técnica y Boletín Oficial del Estado; 2003.
12. Acofarma Distribución S.A. Fichas técnicas-Formulación Magistral [base de datos de internet]. Madrid: Carmen Bau; 2017 [consultado 29/1/2017]. Disponible en: <http://www.acofarma.com/es/formulacion-magistral/fichas-tecnicas>
13. Trissel LA. Stability of Compounded Formulations. 2ª ed. Washington: American Pharmaceutical Association; 2000.
14. Jackson M, Lowey A. Handbook of Extemporaneous Preparation, a guide to pharmaceutical compounding. London: Pharmaceutical Press; 2010.
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de información online de medicamentos de la AEMPS [base de datos de internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [consultado 29/01/2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>
16. Food and Drug Administration. United States Pharmacopeia 32th edition and National Formulary. 27th edition. Washington DC: Silver Spring; 2008.