

# EXCIPIENTS POTENCIALMENT PERILLOSO PER A L'ÚS EN NOUNATS



Ariadna Esteve, M. Carme Giménez, Marta Oliva, Natalia Ortega

Pràctiques tutelades

UCD Girona – juny 2018

**Professora:** Raquel Aguilar **Coordinadora:** M. Antonia March Pujol



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA



FACULTAT DE  
FARMÀCIA

**TheScientist**  
EXPLORING LIFE, INSPIRING INNOVATION

News Magazine Multimedia Subjects

Explore the frontiers of research with O

QIAGEN

The Scientist » June 2013 Issue » Foundations

## The Elixir Tragedy, 1937

A mass poisoning of 105 patients treated with an untested medicine to empower the US Food and Drug Administration to monitor drug

By Jef Akst | June 1, 2013

10 92

The US Food and Drug Administration's role in the regulation of medicines was born out of the Seventy-one adults and 34 children in the fall of 1937 after taking a variety of ailments, from gonorrhea to sore throat. At that time, the elixir had been lauded as a miracle

# Parabenos, ¿un peligro para nuestros hijos?

Ya estaban en nuestras vidas desde los años 30, sin embargo es ahora cuando cobran más protagonismo por sus posible efectos nocivos

JOAQUINA DUEÑAS / MUJERHOY.COM / MADRID  
Día 17/08/2012 - 12.59h

ARCHIVES | 1982

# BENZYL ALCOHOL LINKED TO DEATHS OF 16 INFANTS

By ADAM CLYMER

## Al menos 34 niños nigerianos han muerto intoxicados por un jarabe para la dentición

El jarabe contenía dietilenglicol, una sustancia tóxica si se consume en grandes cantidades. Las autoridades sanitarias hablan de emergencia sanitaria y piden acciones colectivas

03/12/2008 14:32 (CET)

MUNDO

Al menos 34 niños han muerto ya en Nigeria por las complicaciones de las tomas de envenenamiento después de haber consumido un jarabe para la dentición mientras el país está haciendo llegar dosis del medicamento a los hospitales para tratar de frenar la cifra de muertos, según han informado los responsables



Un hombre reparte agua a varios niños en Nigeria (Foto: AP | Sunday Alamba)

Los niños han muerto después de haber ingerido el medicamento, sumándose a los 28 ya fallecidos durante el mes pasado en tres localidades después de que se les administrara el jarabe 'My Pikin', que contiene dietilenglicol, un componente al que se culpa de provocar un fallo renal en los menores.

## Epidemic of Pediatric Deaths From Acute Renal Failure Caused by Diethylene Glycol Poisoning

Katherine L. O'Brien, MD, MPH; Joel D. Selanikio, MD; Charleine Hechdivert; Marie-Florence Placide, MD; Micheline Louis; Dana B. Barr, PhD; John R. Barr, PhD; C. James Hospedales, MB, MFPHM; Merle J. Lewis, DrPh; Benjamin Schwartz, MD; Rossanne M. Philen, MD, MS; Suzelle St. Victor, MD; Javier Espindola, MD, MPH; Larry L. Needham, PhD; Karl Denerville, MD; for the Acute Renal Failure Investigation Team

UNIVERSITAT DE BARCELONA

...demonstrated that the compound's active ingredient, sulfanilamide, could fight streptococcal infections in humans, prompting several pharmaceutical companies—including Merck, Parke-Davis, and Eli Lilly—to begin manufacturing sulfanilamide drugs. These medicines were mostly formulated as capsules and tablets, but the S.E. Massengill Company of Bristol, Pennsylvania, marketed a suspension against cough syrup, which had been recommended by the national health agency. The suspension was supplied by a private company.

...anamanian organisations believe as many as 400 people may have died from the

Key points:

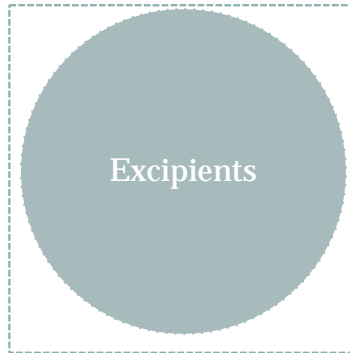
- Officials say 400 people died as result of syrup

SUBSC



FACULTAT DE FARMÀCIA

# PROBLEMÀTICA

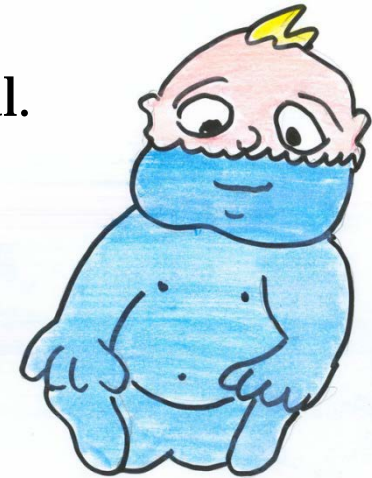


- ❖ Millorar la qualitat i acceptabilitat de la formulació.
- ❖ Poca evidència de seguretat.
- ❖ Normativa 2017: “*EMA Guideline on Excipients*”.

# PROBLEMÀTICA

## Per què els nounats?

- ❖ Població neonatal amb característiques fisiològiques diferents respecte la població adulta.
- ❖ Major susceptibilitat a patir efectes adversos.
- ❖ Manca d'estudis de seguretat en població neonatal.
- ❖ Ús de medicaments comercialitzats en **situacions off-label.**



# OBJECTIUS

1

- Actualització de la informació sobre excipients perillosos per a la població neonatal.
  - Efectes tòxics.
  - Dosis màximes acceptables.

2

- Revisar els medicaments utilitzats a la Unitat de Cures Intensives Neonatals (UCIN).
- Analitzar la dosi d'excipient administrada.

3

- Reforçar de la seguretat, l'eficàcia i l'ús racional dels medicaments en població neonatal.

# EXCIPIENTS PERILLOsos

	<b>Àcid benzoic, benzoat sòdic i potàssic</b>	<b>Alcohol benzílic</b>	<b>Sacarina sòdica</b>
<b>Funció</b>	Conservant Lubricant	Conservant Solvent	Edulcorant
<b>Toxicitat</b>	Icterícia Encefalopatia bilirrubínica Reaccions d'hipersensibilitat Irritació gàstrica Reaccions cutànies Anafilaxia	Síndrome fatal Acidosis metabòlica Neurotoxicitat Aturada respiratòria Encefalopatia bilirrubínica Convulsions Hemorràgia intraventricular Síndrome de "gasping" Reaccions anafilàctiques Vertigen, nàusees i vòmits,	Reaccions dermatològiques: urticària i fotosensibilitat
<b>ADI</b>	5 mg/kg	0 mg/kg	2,5 mg/kg
<b>Comentaris</b>	Transformació a àcid hipúric Acumulació	Metabòlit de l'àcid benzoic	

# EXCIPIENTS PERILLOsos

	Benzalconi, clorur	Etanol	Polisorbat 80
Funció	<p>Conservant Solubilitzant Humectant</p>	<p>Solvent Deshidratant Precipitant Conservant</p>	<p>Surfactant Dispersant Emol·lient Solubilitzant Suspensor Humectant</p>
Toxicitat	<p>Broncoconstricció paradoxal Ototoxicitat Conjuntivitis i dany corneal Reaccions d'hipersensibilitat Irritació tracte GI</p>	<p>Toxicitat en la maduració cerebral Toxicitat renal i hiperosmolaritat Hipoglucèmia Depressió SNC</p>	<p>Acidosis metabòlica Trombocitopènia Disfunció renal Hepatomegàlia Colèstasi Ascites Hipotensió</p>
ADI	No especificada	6mg/kg (1mL/dL sang)	10 mg/kg
Comentaris		<p>Sinèrgia negativa amb acetaldehid (Depressió SNC) Inhibició transformació de l'àcid benzoic a àcid úric ↑ [propilenglicol]</p>	

# EXCIPIENTS PERILLOsos

	Propilenglicol	Parabens	Sorbitol
Funció	<p>Conservant Humectant Plastificant Dissolvent i Co-solvent Estabilitzant</p>	<p>Conservant</p>	<p>Edulcorant Humectant</p>
Toxicitat	<p>Depressió SNC EA respiratoris, CV i hepàtics Hiperosmolaritat Acidosis làctica Irritació de la pell</p>	<p>↑ bilirubinèmia i efectes estrogènics a ↑D de PPB Dermatitis de contacte (MPB)</p>	<p>Malestar GI Diarrees osmòtiques Malabsorció de nutrients DM transitòria Retinopatia</p>
ADI	<p>2 mg/kg</p>	<p>2 mg/kg (PPB)</p>	<p>10 mg/kg</p>
Comentaris	<p>Metabolització per ADH</p>	<p>Concentracions habituals: 0,015-0,2% MPB 0,02-0,06% PPB</p>	<p>Símptomes GI en D &gt; 140 mg/kg/dia</p>





# FÒRMULES MAGISTRALS

PRINCIPI ACTIU (p.a)	ESPECIALITAT	PRESENTACIÓ	UNITATS (U) de p.a	ÀCID BENZOÏ i Benzoiats mg excipient / U p.a	ETANOL mg excipient / U p.a	GLICERINA ml excipient / U p.a	PARABENS		POLISORBAT 80 mg excipient / U p.a	PROPILEN-GLICOL mg excipient / U p.a	SORBITOL ml excipient / U p.a	SACARINA mg excipient / U p.a		
							Metilparaben mg excipient / U p.a	Propilparaben mg excipient / U p.a						
Amiodarona	Amiodarona (FM)	Suspensió oral 10 mg/ml	mg				✓	0,1						
Amlodipi	Amlodipi (FM)	Suspensió oral 1 mg/ml	mg				✓	0,5						
Atenolol	Atenolol (FM)	Suspensió oral 2 mg/ml	mg			✓	0,02							
Calci, carbonat	Calci, carbonat (FM)	Suspensió oral 200 mg/ml	mg											
Calci, carbonat	Calci, carbonat (FM)	Suspensió oral 80 mg/ml	mg			✓	0,75	✓	<0,13		✓	0,63		
Calcitriol	Calcitriol (FM)	Suspensió oral 0,02 mcg/ml	mg											
Captopril	Captopril (FM)	Solució oral 1 mg/ml	mg											
Carvedilol	Carvedilol (FM)	Suspensió oral 1 mg/ml	mg					✓	0,3	✓	0,15	✓	0,34	
Clonidina	Clonidina (FM)	Suspensió oral 10 mcg/ml	mcg											
Dexametasona	Dexametazona (FM)	Suspensió oral 1 mg/ml	mg											
Diazòxid	Diazòxid (FM)	Suspensió oral 10 mg/ml	mg			✓	6	✓	<1,1		✓	5		
Enalapril	Enalapril (FM)	Suspensió oral 1 mg/ml	mg			✓	30	✓	<11		✓	25		
Espironolactona	Espironolactona (FM) Xalabarder	Suspensió 5 mg/ml	mg			✓	6	✓	<1,1		✓	5		
Fenobarbital sòdic	Fenobarbital (FM)	Solució oral 2 mg/ml	mg			✓	0,15							
Flecainida	Flecainida (FM)	Suspensió oral 20 mg/ml	mg			✓	1,5	✓	<0,55		✓	1,25		
Flecainida	Flecainida (FM)	Suspensió oral 5 mg/ml	mg			✓		✓	0,1					
Furosemda	Furosemda (FM)	Suspensió 2 mg/ml	mg			✓		✓	0,45					
Hidralazina	Hidralazina (FM)	Suspensió oral 1 mg/ml	mg	✓	<0.25									
Hidralazina	Hidralazina (FM)	Suspensió oral 4 mg/ml	mg	✓				✓						
Hidrat de cloral	Hidrat de cloral (FM)	Solució 100 mg/ml	mg			✓		✓	3,5x10 <sup>-3</sup>		✓			
Hidroclorotiazida	Hidroclorotiazida (FM)	Suspensió oral 2 mg/ml	mg	✓		✓	15	✓	<5,5		✓	12,5		
Hidrocortisona	Hidrocortisona (FM)	Suspensió oral 2 mg/ml	mg	✓	<0.5	✓	15	✓	<5,5		✓	12,5		
Hidrocortisona	Hidrocortisona (FM)	Suspensió oral 2 mg/ml	mg			✓	15	✓	<5,5		✓	12,5		
Joulie, solució	Solució de Joulie (FM)	Flascó 500 ml	mg											
Levofloxací	Levofloxací (FM)	Suspensió oral 50 mg/ml	mg			✓	0,6	✓	<0,22		✓	0,5		
Levotiroxina sòdica	Levotiroxina (FM)	Suspensió oral 15 mcg/ml	mcg			✓	0,03							
Midazolam	Midazolam (FM)	Solució oral 2 mg/ml	mg					✓	0,49					
Morfina	Morfina (FM)	Solució oral 0,2 mg/ml	mg			✓								
Nifedipí	Nifedipí (FM)	Suspensió oral 1 mg/ml	mg			✓	30	✓	11		✓	25	✓	n.e
Omeprazol	Omeprazol (FM) Xalabarder	Suspensió oral 2 mg/ml	mg											
Piridoxal 5 fosfat	Piridoxal 5 fosfat (FM)	Càpsules 50 mg	mg					✓						
Policitra	Policitra (FM)	Solució oral 2mEq/ml	mEq					✓	1.8x10 <sup>-3</sup>					
Riboflavina	Riboflavina (FM)	Suspensió oral 10 mg/ml	mg					✓	0,036					
Riboflavina	Riboflavina (FM)	Càpsules 300 mg	mg											
Topiramato	Topiramato (FM)	Suspensió oral 6 mg/ml	mg			✓	5	✓	<1.83		✓	4,2		

\*Nota: També s'ha revisat l'aspartam, l'alcohol benzilic i el clorur de benzalconi els quals no s'han trobat en cap de les especialitats per a nounats utilitzades a l'Hospital Universitari Dr Josep Trueta.

FM: Fórmula magistral. n.e: No especificat

# CAS PRÀCTIC

Mypersonaltrainer



## Càlcul de la quantitat d'etanol en la solució oral de morfina Oramorph®:

### Oramorph® 2mg/ml

Composició per 1ml:  
Morfina sulfat 2mg  
Etanol 0,1g  
Sacarosa, glucosa, MPB, PPB  
Altres excipients en q.s.

- Pacient de 3,2 Kg
- Max. 2,5-5mg/4h
- Situació *off-label*
- **ADI = 6mg/Kg**

$$\frac{2,5 \text{ mg morfina}}{3,2 \text{ Kg nounat}} \times \frac{50 \text{ mg etanol}}{\text{mg morfina}} = 39 \text{ mg etanol/Kg}$$

$$\frac{39 \text{ mg etanol/Kg}}{4 \text{ h}} \times 24 \text{ h} = 234 \text{ mg etanol/Kg/dia}$$

# CAS PRÀCTIC



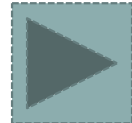
Hospital Universitari de Girona  
Doctor Josep Trueta

Institut Català de la Salut



Hospital  
Santa Caterina

FULL D'ELABORACIÓ DE FÓRMULES MAGISTRALS I PREPARATS OFICINALS				
DESCRIPCIÓ: <b>MORFINA HIDROCLORUR 0,2mg/ml sol oral (SENSE CONSERVANTS) 10 ML</b> Data d'elaboració:				
PACIENT:		PRESCRIPTOR:		U HOSPITALITZACIÓ:
Forma farmacèutica: sol oral    Via d'administració: Oral    Quantitat a preparar: 100 ml ( 10 flascons de 30 ml)				
<b>Dades dels components utilitzats en la preparació</b>				
Composició (principis actius i excipients)	Quantitat / número d'envasos teòrics per preparar	Quantitat/ número d'envasos utilitzats*	Lot del principi actiu / excipient	Caducitat del principi actiu / excipient
Morfina HCl <b>10 mg/1 ml</b> (1%) amp	20 mg (2 ml)			
Aigua per a injectables (API)	98 ml			
<b>Utiltatge necessari:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Filtre 0,22 micres</li><li>- Flascó de vidre topazi <b>estèril</b> de 30 ml</li><li>- Xeringa de 50 ml</li><li>- Flascó de <b>buit estèril</b> de 100 o de 250 ml segons volum a realitzar</li></ul>				



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA



FACULTAT DE  
FARMÀCIA

# CONCLUSIONS

- ❖ Els excipients potencialment perillosos recollits en la bibliografia són d'ús habitual en la pràctica clínica.
- ❖ La posologia del fàrmac administrat en nounats en funció de la composició del medicament cal reavaluar-la tenint en compte els excipients que conté.
- ❖ El treball multidisciplinar és imprescindible per tal de garantir la seguretat, l'eficàcia i l'ús racional dels medicaments en població neonatal.

# MOLTES GRÀCIES



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA



FACULTAT DE  
FARMÀCIA